Ueber

# Wesen und Ursache

der

# Zuckerkrankheit.

Von

Dr. med. et phil. **Hans Leo,**
a. o. Professor der inneren Medicin und Leiter der medicinischen Universitäts-Poliklinik
zu Bonn.



**Berlin 1900.**
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.



Ueber

# Wesen und Ursache

der

# Zuckerkrankheit.

Von

Dr. med. et phil. **Hans Leo,**
a. o. Professor der inneren Medicin und Leiter der medicinischen Universitäts-Poliklinik
zu Bonn.




**Berlin 1900.**
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.



# Inhalts-Verzeichniss.

---

## II. Theil.

## Ueber die Ursache der Zuckerkrankheit.





# Vorwort.

Es giebt keine einzelne Krankheit, welche, zumal in den letzten Decennien, so vielfach Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen ist und eine so grosse Zahl z. Th. umfangreicher Bearbeitungen gefunden hat, wie der Diabetes mellitus. Diese auffallende Thatsache ist, wie ich bereits an anderer Stelle ausgeführt habe, nicht begründet in der grossen Verbreitung der Krankheit, auch nicht etwa in ihrer Perniciosität oder der grossen Variabilität ihrer Symptome. Denn andere Krankheiten übertreffen den Diabetes in der Beziehung bei weitem. Die klinischen Symptome der Krankheit sind sogar verhältnissmässig sehr einfach, und die Diagnose eines ausgesprochenen Diabetes gehört zu den leichtesten Dingen. Offenbar hat grade der Contrast zwischen der Einfachheit und Klarheit des klinischen Bildes und der Complicirtheit der Stoffwechselstörung, sowie des Dunkels, welches zur Zeit noch über dem Wesen und der Ursache dieser Störung liegt, eine so grosse Zahl von Forschern zur Bearbeitung der Zuckerkrankheit angeregt.

In der vorliegenden Schrift bezwecke ich vorwiegend, die bisherigen Resultate meiner Untersuchungen über das Wesen und die Aetiologie der Krankheit, mit denen ich seit über 12 Jahren beschäftigt bin, zu veröffentlichen.

Da sich aber meine Versuche resp. die Erwägungen, welche mich zu diesen Versuchen veranlasst haben, eng an dasjenige anschliessen, was in Betreff der Theorie des Diabetes bisher thatsächlich festgestellt ist, so halte ich es zum besseren Verständniss für erforderlich, auf alles das, was nach meinem Dafür-

halten für die Erkenntniss des Wesens und der Ursache der Zuckerkrankheit von Wichtigkeit ist, einzugehen. Ich bin mir wohl bewusst, dass ich dabei der Auffassung vieler Fachgenossen nicht entsprechen werde; ich hoffe aber, dass meine auf kritischer und experimenteller Basis beruhenden Ausführungen sich Anerkennung verschaffen werden.

Wenn meine Arbeit auch neues Licht auf das Wesen und die Ursache der Zuckerkrankheit wirft, so stellt sie doch keineswegs einen Abschluss der Theorie des Diabetes dar. Es wird im Gegentheil durch sie eine ganze Reihe neuer Fragen aufgeworfen, deren Klärung hoffentlich nicht zu lange auf sich warten lassen wird.



I. THEIL.

# Ueber das Wesen der Zuckerkrankheit.

---

## I. Der Zuckerhaushalt im normalen Organismus.

Der in den Geweben und Körpersäften vorhandene Traubenzucker entstammt zum Theil der Nahrung, zum anderen Theil verdankt er seine Entstehung einer Neubildung im Organismus (vorwiegend oder ausschliesslich aus Eiweiss).

Die Art seiner Verwendung im Organismus ist in bewunderungswürdiger Weise geregelt.

Durch den Säftestrom wird er den Körperzellen zugeführt und verfällt dort der oxydirenden Wirkung des Sauerstoffs, als deren Endprodukt die $CO_2$ entsteht. Die Menge Zucker, welche in dieser Weise von den Zellen verarbeitet werden kann, ist ausserordentlich gross, sie ist um so grösser, je mehr ihnen durch das Blut zugeführt wird. Dies geht hervor aus der Steigerung der $CO_2$-Bildung resp. Ausscheidung bei gesteigerter Nahrungszufuhr, sowie daraus, dass der Zuckergehalt des Blutes unabhängig von der vermehrten Kohlehydrataufnahme sich immer auf fast gleicher Höhe hält. Die Zellen verarbeiten also um so mehr Zucker, je mehr ihnen zugeführt wird. Allerdings hat diese Verbrauchsfähigkeit der Zellen eine Grenze. Wenn die Menge des ihnen zugeführten Zuckers allzusehr ansteigt, so sind sie nicht mehr im Stande, ihn in normaler Weise aufzunehmen und zu verbrauchen, der Zuckergehalt des Blutes nimmt daher zu, und ein Theil desselben wird von den Nieren, welche ihn nicht mehr völlig zurückhalten können, ausgeschieden (alimentäre Glykosurie).

Es besteht nun im Organismus eine Vorrichtung, welche bewirkt, dass nach der Nahrungsaufnahme nicht eine plötzliche Ueberfluthung der Gewebe mit Zucker durch die eingeführten Kohlehydratmengen erfolgt, sondern dass der Zucker mehr allmählich und gleichmässig in die Circulation gelangt. Diese Vorrichtung beruht darin, dass die Kohlehydrate zunächst in der Leber festgehalten werden, indem sich dort das schwerer lösliche Glykogen aus ihnen, gleichgültig welcher Natur sie sind, bildet. Der aus dem Glykogen sich fortgesetzt regenerirende Traubenzucker wird dann von der Leber aus durch das Blut den Geweben zugeführt. Das Glykogen der Leber stellt also gleichsam ein Depot, den Reservevorrath an Kohlehydrat, dar, von dem durch Umwandlung in Dextrose den Körperzellen unausgesetzt ihr Nährmaterial zufliesst.

Uebrigens findet sich Glykogen ausser in der Leber auch im übrigen Organismus, spec. in den Muskeln, allerdings in viel geringerer Menge. Hier entsteht es offenbar entweder durch Rückbildung aus dem zugeführten Traubenzucker oder durch Neubildung aus Eiweiss.

Eine weitere wichtige Regulation bei überreicher Kohlehydratzufuhr besteht darin, dass ein Theil des Zuckers, den die Gewebe nicht im Stande sind, vollständig zu verbrennen, in Fett übergeführt und als solches in dem Gewebe deponirt wird.

## II. Die Glykosurie und ihre Ursache.

Das normale Parenchym der Niere besitzt ebenso wie die secernirenden Zellen anderer Drüsen die Eigenschaft, den ihnen mit dem Blute zugeführten Traubenzucker bis auf Spuren zurückzuhalten. Die Folge davon ist, dass der normale Urin, abgesehen von minimalen Spuren, die praktisch kein Interesse haben, zuckerfrei ist. Diese Eigenschaft des Nierenparenchyms haftet ihm offenbar sehr fest an. Denn selbst bei den schwersten entzündlichen, degenerativen und destructiven Erkrankungen des secernirenden Gewebes der Nieren tritt keine von der Norm abweichende Zuckerausscheidung ein.

Nur bei der Zuckerharnruhr, die dadurch als solche charakterisirt ist, findet (bei den leichten Fällen nur bei entsprechender

kohlehydrathaltiger Diät) constant ein Uebertritt von Zucker aus dem Blut durch die Nieren in den Urin statt. Wenn wir das Wesen des Diabetes mellitus ergründen wollen, so müssen wir also zunächst darüber klar werden, weshalb die Nieren bei dieser Krankheit einen zuckerhaltigen Urin abscheiden.

Zwei Momente können hierfür in Frage kommen. Erstens eine Vermehrung des im Blute vorhandenen Zuckers (Hyperglykaemie), welche bewirkt, dass das Nierenparenchym nicht mehr im Stande ist, den Zucker vollständig zurückzuhalten und ihn daher z. Th. in den Urin übertreten lässt. Zweitens kann man daran denken, dass die Ursache der Glykosurie in der Niere gelegen ist. In diesem Falle müsste man eine specifische Erkrankung des Nierenparenchyms annehmen, welches dabei mehr oder weniger vollständig die Fähigkeit eingebüsst hätte, den Uebertritt des Zuckers aus dem Blute in den Urin zu verhindern.

Selbstverständlich ist es auch denkbar, dass die beiden genannten Momente gleichzeitig in Action treten.

## 1. Hyperglykaemie.

In Betreff der Möglichkeit, dass durch Hyperglykämie Zuckerausscheidung erfolgen kann, ist zunächst auf die Erörterung zu verweisen, die oben (S. 1) über den normalen Zuckerhaushalt gemacht wurden. Hier wurde erwähnt, dass bei überreicher Zufuhr von Traubenzucker eine Grenze der Assimilationsfähigkeit des Organismus und in Folge davon alimentäre Glykosurie eintritt. In dieser Beziehung interessiren uns besonders die Angaben von Fr. Voit[1]), weil sie beim Menschen und mittels subcutaner Injection gewonnen sind. Voit fand selbst bei Injection von 60 g Traubenzucker nur Spuren davon im Urin, während bei Injection von 100 g eine Ausscheidung von 2,64 g Dextrose erfolgte. Die Ursache für dies Verhalten kann nicht wohl in etwas anderem als einer Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes liegen. Daraus folgt also, dass das normale Nierenparenchym nur bis zu einer gewissen Grenze im Stande ist, den Traubenzucker zurückzuhalten, und dass, wenn diese Grenze über-

1) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 58. S. 523.

schritten wird und Hyperglykämie entsteht, als Folge davon Glykosurie auftritt.

Ungleich wichtiger noch für die Erkenntniss des ursächlichen Verhältnisses beim Diabetes mellitus müssen natürlich die bei dieser Krankheit selbst vorgenommenen Bestimmungen des Blutzuckergehaltes und deren Vergleich mit dem normalen Gehalt sein. Selbstverständlich muss diese Bestimmung beim Diabetes zu einer Zeit gemacht werden, wo der Patient auch wirklich Zucker ausscheidet. Es ist ferner verständlich, dass man bei leichten Diabetikern, die nur wenig Zucker ausscheiden, eine beträchtliche Steigerung des Blutzuckergehaltes nicht erwarten darf. Ob diesem Kriterium die von Klemperer in einigen Fällen gefundenen niedrigen Werthe Stand halten, ist nicht zu ersehen. Wenn wir von diesen Fällen absehen, so ist bisher bei allen Diabetikern, die während des glykosurischen Stadiums daraufhin untersucht wurden, ausgesprochene Hyperglykämie constatirt worden. Während der Zuckergehalt des normalen Blutes zu ca. 0,1 pCt. angenommen wird, fanden Pavy[1]) und Seegen Werthe bis 0,58 pCt., Frerichs[2]) 0,22—0,44 pCt. und Naunyn[3]) sogar bis 0,7 pCt.

Die Bedeutung dieser Versuchsergebnisse hat durch eine kürzlich aus dem Pflüger'schen Laboratorium erschienene eingehende Arbeit von Bickel anscheinend einen starken Stoss erlitten. Bickel[4]) stellte nämlich in exacter Weise den Verlust fest, welchen eine alkalisch reagirende Traubenzuckerlösung beim Kochen erleidet. Nach 6stündigem Kochen einer 0,5 proc. $Na_2CO_3$-Lösung, die 0,1136 g Dextrose enthielt, war der Zucker völlig zersetzt (l. c. S. 258). Bickel verlangt deshalb, dass bei der quantitativen Analyse des Traubenzuckers die denselben enthaltenden Lösungen nur bei saurer Reaction gekocht werden dürfen. Man wird die Berechtigung dieser Vorschrift zweifellos anerkennen müssen. Es ist allerdings die Frage, ob auch bei einem einfachen Aufkochen der Zuckerlösung, um das es sich

1) Pavy, Die Physiologie der Kohlehydrate etc. Deutsche Uebersetzung von Grube. 1895. S. 185.

2) Th. v. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. S. 269.

3) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898. S. 149.

4) Pflüger's Arch. Bd. 75. S. 248. 1899.

doch bei der erwähnten Zuckerbestimmung handelt, der Verlust an Zucker so beträchtlich ist, dass die sämmtlichen bisherigen Zuckerbestimmungen des Blutes als unrichtig zu bezeichnen sind.

Wenn letzteres der Fall wäre, so würden unsere jetzigen Anschauungen über den Zuckergehalt des Blutes von Gesunden und Diabetischen der sicheren Basis völlig entbehren. Ich hielt es daher für nothwendig, einige Versuche anzustellen, die in ihrer Anordnung den Zuckerbestimmungen im Blute angepasst sein sollten. Zu dem Zweck wurden 2 Lösungen gemacht, in denen ca. 0,1 pCt. (entsprechend den bisherigen Angaben über den normalen Zuckergehalt des Blutes) resp. ca. 0,5 pCt. Traubenzucker in Wasser gelöst waren. Diese Lösungen wurden dann je mit 0,2 pCt. resp. 0,5 pCt. $Na_2CO_3$ mehrere (1—5) Minuten gekocht und nachher der Zuckergehalt bestimmt.

## I. Versuch.

Es wird bereitet eine wässrige Lösung von Traubenzucker, welche 0,0919 pCt. Traubenzucker enthält.

a) 100 cbm dieser Lösung werden nach Zufügung von 0,5 g $Na_2CO_3$ gekocht. Nach 1/2 Minute langem Kochen beginnt Gelbfärbung der Flüssigkeit, die immer stärker wird.

Nach 1 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,0741 pCt. Trbz., also Verlust: 0,0276 g Trbz. = 19,2 pCt.
Nach 5 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,04 pCt. Trbz., also Verlust: 0,0517 g Trbz. = 56,4 pCt.

b) 100 cbm der Zuckerlösung werden nach Zufügung von 0,2 g $Na_2CO_3$ gekocht. Die eintretende Gelbfärbung ist schwächer.

Nach 1 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,0841 pCt. Trbz., also Verlust: 0,0076 g Trbz. = 8,3 pCt.
Nach 5 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,0430 pCt. Trbz., also Verlust: 0,0487 g Trbz. = 53,1 pCt.

## II. Versuch.

Es wird bereitet eine wässrige Lösung mit 0,480 pCt. Trbz.

a) 100 cbm dieser Lösung werden mit 0,5 g $Na_2CO_3$ gekocht. Die auftretende Gelb- resp. Braunfärbung ist stärker als bei I.

Nach 1 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,417 pCt. Trbz., also Verlust: 0,063 g Trbz. = 8,4 pCt.
Nach 5 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,303 pCt. Trbz., also Verlust: 0,177 g Trbz. = 37,08 pCt.

b) 100 cbm der Zuckerlösung werden mit 0,2 g $Na_2CO_3$ gekocht.
Nach 1 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,417 pCt. Trbz., also Verlust: 0,063 g Trbz. = 8,4 pCt.
Nach 5 Min. langem Kochen sind noch vorhanden
0,370 pCt. Trbz., also Verlust: 0,109 g Trbz. = 20,6 pCt.

Diese Versuche zeigen deutlich, dass auch bei nur kurzem Kochen einer Zuckerlösung, deren $Na_2CO_3$-Gehalt dem des Blutes ungefähr entspricht, ein beträchtlicher Verlust an Traubenzucker eintritt. Daraus folgt also, dass die Zahlen, welche für den Zuckergehalt des Blutes bei Gesunden und Diabetikern bisher gefunden worden sind, niedriger sind, als der Wirklichkeit entspricht.

Die Versuche zeigen aber andererseits, dass selbst nach 5 Min. langem Kochen der sehr viel stärkere Concentrationsgrad an Zucker bei der concentrirten Lösung noch deutlich hervortritt. Wir dürfen also mit Sicherheit annehmen, dass diejenigen Analysen, welche einen ausgesprochen höheren Zuckergehalt beim Diabetes als in der Norm ergeben haben, beweisen, dass auch thatsächlich der Zuckergehalt des diabetischen Blutes höher ist als der des normalen, wenn auch die absoluten Werthe unrichtig sind. Ja, die Versuche beweisen sogar, dass der Unterschied des Zuckergehaltes beider Blutarten noch beträchtlicher ist zu Gunsten des diabetischen Blutes, da der absolute Verlust an Zucker bei der stärker concentrirten Zuckerlösung grösser ist als bei der verdünnteren.

Aus dem Mitgetheilten ist also zu folgern, dass in allen Fällen von Diabetes mellitus, deren Blut zu einer Zeit, wo Glykosurie bestand, auf seinen Zuckergehalt untersucht wurde, Hyperglykämie constatirt wurde.

Die oben erwähnten Schwierigkeiten, besonders die grossen Fehlerquellen der bisher gebräuchlichen Zuckerbestimmung im Blute, lassen freilich weitere Untersuchungen über diesen Punkt dringend wünschenswerth erscheinen. Die bisherigen Untersuchungsresultate geben uns aber jedenfalls das Recht, es für wahrscheinlich zu halten, dass die diabetische Glykosurie stets das Vorhandensein einer Hyperglykämie voraussetzt.

## 2. Specifische Erkrankung der Nieren.

Wie vorher angedeutet wurde, kann man sich a priori auch vorstellen, dass die Ursache der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus nicht in einer Hyperglykämie, sondern in einer abnormen Durchlässigkeit des Nierengewebes für Traubenzucker liegt. Dass auf diese Weise überhaupt Glykosurie zu Stande kommen kann, folgt aus den interessanten Untersuchungen von v. Mering[1]) über den Phloridzindiabetes. Denn nach der Einverleibung dieses Glykosides scheiden die betreffenden Versuchsindividuen Zucker aus, während nicht nur keine Vermehrung, sondern sogar eine Verminderung des Blutzuckergehaltes nachgewiesen werden kann.

Ob das gleiche Verhalten auch beim wirklichen menschlichen Diabetes vorkommt, ob es also auch einen reinen renalen Diabetes giebt, muss zur Zeit als nicht erwiesen betrachtet werden. Mit vollem Recht formulirt A. Fraenkel[2]) diejenigen Bedingungen, welche für einen derartigen Beweis erfüllt sein müssten, folgendermaassen: „Beim Menschen wird das Vorkommen von renalem Diabetes erst dann mit Sicherheit anzunehmen sein, wenn einmal ein Fall bekannt werden wird, in dem bei bedeutender Zuckerausscheidung aus dem Harn und im übrigen normaler Nierenthätigkeit trotz Kohlehydratzufuhr der Zuckergehalt des Blutes nicht nur nicht die Norm übersteigt, sondern sich im Gegentheil auf der untersten Grenze des als normal erwiesenen Blutzuckerwerthes, resp. sogar unter derselben bewegt."

Bisher ist ein derartiger Fall nicht festgestellt worden, im Gegentheil hat man, wie oben ausgeführt, stets unter den erwähnten Bedingungen eine Steigerung des Blutzuckergehaltes wahrgenommen. Damit ist natürlich die Möglichkeit des Vorkommens eines renalen Diabetes oder einer mit der Hyperglykämie Hand in Hand gehenden Functionsstörung des Nieren-

---

1) Verhandl. des Congresses für inn. Med. 1886. S. 185. Zeitschr. für klin. Med. 1889. Bd. XIV u. XVI und zahlreiche andere Arbeiten.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1896. Vorausbeilage S. 202.

gewebes nicht ausgeschlossen. Aber alles was bisher zur Stütze dieser Möglichkeit angeführt worden ist, gehört in das Reich der Hypothese.

## III. Ursache der Hyperglykämie.

Nachdem im vorhergehenden Abschnitt auseinandergesetzt worden ist, dass die Hyperglykämie als hauptsächliche, wenn nicht als einzige, jedenfalls als einzige sicher constatirte Ursache der diabetischen Glykosurie zu betrachten ist, soll nunmehr erörtert werden, wodurch diese Hyperglykämie veranlasst wird.

Die Complicirtheit des Zuckerhaushaltes im Organismus (s. o.) macht es verständlich, dass die Lösung dieser Frage eine schwierige ist. Zwei Möglichkeiten sind hier zu erwägen, nämlich vermehrte Bildung von Zucker, oder Abnahme der Fähigkeit des Organismus, den Zucker in normaler Weise auszunutzen. Man kann sich auch vorstellen, dass diese beiden Möglichkeiten gleichzeitig bestehen.

### 1. Ueberproduction von Zucker.

Wenn wir von vermehrter Bildung (Ueberproduction) von Zucker sprechen, so dürfen wir darunter, strenge genommen, nur eine vermehrte Entstehung von Zucker aus Glykogen und Eiweiss resp. eiweissartigen Stoffen (ev. auch Fett) verstehen.

Nicht aber dürfen wir, wie es z. B. v. Frerichs[1]) thut, die Abnahme der Glykogenbildung in der Leber des Diabetikers darunter subsummiren. Hierdurch wird nicht mehr Dextrose wie normal gebildet, sondern die aus den Kohlehydraten der Nahrung gebildete oder im Körper entstandene Dextrose wird nur nicht als Glykogen aufgespeichert und gelangt daher direct in Circulation.

Ich gebe v. Noorden[2]) völlig recht, wenn er auch die alimentäre Glykosurie nur in bedingtem Maasse als Beispiel einer Ueberproduction von Zucker anführt. Jedenfalls handelt es sich dabei nicht um reine Ueberproduction. Von der Darm-

1) Th. v. Frerichs, Ueber Diabetes. Berlin 1884. S. 271 ff.
2) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898. S. 31.

wand aus wird allerdings mehr Zucker der Leber resp. dem Blute zugeführt, aber dass es dabei zur Hyperglykämie und dadurch zur Melliturie kommt, ist au fond darin begründet, dass der Organismus nicht im Stande ist, das Uebermaass des ihm zugeführten Zuckers zu bewältigen. Wir haben es hier also wohl strenge genommen mit einer Mischform von Ueberproduction und Minderverbrauch von Zucker zu thun.

Uebrigens stellt auch der Phloridzindiabetes, wie v. Mering (l. c.) nachgewiesen hat, eine derartige Combination dar.

Wenn wir auf die einzelnen Möglichkeiten einer Ueberproduction näher eingehen, so käme zunächst eine vermehrte Bildung von Zucker aus Glykogen in Betracht. Man könnte vielleicht versucht sein, die Glykogenarmuth, welche speciell in der Leber von Zuckerkranken nachweisbar ist, hierfür heranzuziehen. Man müsste dann annehmen, dass beim Diabetiker zwar die Bildung von Glykogen aus dem aufgenommenen resp. im Organismus entstandenen Zucker ungehindert wie in der Norm vor sich geht, dass aber das so entstandene Glykogen sofort wieder nahezu vollständig in Zucker zurückverwandelt wird. Abgesehen von der Unwahrscheinlichkeit dieses Vorganges ist er direct widerlegt durch die sehr bedeutsamen Versuche von Minkowski[1]) beim Pankreasdiabetes der Hunde. Minkowski fand nämlich bei diesen Thieren, deren Leber bei gewöhnlicher Ernährung bis auf Spuren frei von Glykogen ist, einen sehr beträchtlichen Glykogengehalt der Leber (8,14 pCt.), wenn er die Thiere mit Lävulose fütterte. Die diabetischen Thiere sind also sehr wohl im Stande, Glykogen zu bilden (nur nicht aus Dextrose) und es auch in grosser Menge in der Leber aufzuspeichern. Bestände bei ihnen eine Ueberproduction von Zucker aus Glykogen, so ist nicht einzusehen, warum sie nicht auch das aus Lävulose entstandene Glykogen sofort in Zucker umwandeln und dem Säftestrom zuführen.

Diese Resultate sind allerdings nur beim diabetischen Thier nach Pankreasexstirpation gewonnen und gelten daher, streng

1) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes etc. Sep.-Abdr. aus dem Arch. für experim. Path. u. Ther. 1893. S. 81.

genommen, nur für dieses und für den Pankreasdiabetes des Menschen. Da aber auch bei menschlichen Diabetikern mit intactem Pankreas die Lävulose in der Regel viel besser ausgenützt wird als Dextrose, d. h. den Zuckergehalt des Urins weniger steigert als letztere, so ist es mindestens sehr wahrscheinlich, dass auch hier Glykogenablagerung nach Aufnahme von Lävulose, also keine Ueberproduction von Zucker aus Glykogen, stattfindet.

Eine Art von Glykosurie, nämlich die nach dem berühmten Cl. Bernard'schen Zuckerstich auftretende, welche nachweislich auf einer Steigerung des Blutzuckergehaltes bis zu 0,7 pCt. beruht, hat man immer als das klassische Beispiel einer durch Ueberproduction von Zucker aus Glykogen entstehenden Glykosurie betrachtet. Diese Annahme stützt sich darauf, dass die Leber in Folge des Zuckerstiches ihr Glykogen einbüsst, sowie darauf, dass bei Hungerthieren die Piqûre keine Glykosurie auslösen soll. Letzteres trifft jedoch nach früheren Versuchen von Selig[1]), auf die Naunyn[2]) neuerdings hingewiesen hat, nicht zu. Die Sache muss also vorläufig unentschieden bleiben. Im Interesse der theoretischen Wichtigkeit des Vorganges wäre es erwünscht, wenn weitere Versuche hier Aufklärung schaffen würden. Dies um so mehr, als es nahe liegt, auch die nach verschiedenen Läsionen des Nervensystems beim Menschen auftretenden Glykosurien auf die gleiche Ursache wie die nach dem Zuckerstich zurückzuführen. Dazu kommt, dass wir Pflüger[3]) eine wesentliche Verbesserung der Bestimmungsmethode des Glykogens verdanken, durch deren Anwendung die betreffenden Untersuchungen besonderen Werth gegenüber den früheren erlangen würden.

Der Vollständigkeit wegen sei noch eine von Ebstein[4]) aufgestellte Hypothese erwähnt, welche sich am besten hier anreiht. Hiernach soll die Hyperglykämie dadurch zu Stande kommen, dass das in den Geweben befindliche Glykogen beim

---

1) Archiv für experim. Path. und Pharm. Bd. III. 1874.
2) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898. S. 50.
3) Pflüger's Archiv. Bd. 53. 1893. S. 491 ff.
4) Ebstein, Die Zuckerharnruhr. Wiesbaden 1887. S. 128.

Diabetiker vor dem Einfluss des daselbst vorhandenen diastatischen Fermentes in Folge unzureichender Bildung von Kohlensäure in den Geweben nicht in normaler Weise geschützt wird.

Diese Hypothese entbehrt jeder thatsächlichen Grundlage, da in den bisher angestellten Untersuchungen der Kohlensäuregehalt des diabetischen Blutes normal gefunden wurde (Minkowski[1]), Kraus[2]) und da auch die vom Diabetiker in der Exspirationsluft ausgeschiedenen Kohlensäuremengen völlig der Norm entsprechen (Leo[3]). Zum Ueberfluss habe ich noch durch eine besondere Versuchsreihe bewiesen[4]), dass durch Vermehrung des Kohlensäuregehaltes des Blutes beim Diabetiker keine Abnahme der ausgeschiedenen Zuckermenge bewirkt wird, was der Fall sein müsste, wenn Verminderung des Kohlensäuregehaltes der Gewebe die Veranlassung der Zuckerausscheidung wäre.

Dafür, dass etwa das Fett die Quelle einer Ueberproduction von Zucker beim Diabetiker sei, fehlt jeder Anhalt. Die von Lenné[5]) für einen derartigen Vorgang angeführten Speculationen, durch die er ihn als zweifellos bewiesen hinstellt, lassen sich in anderer Weise deuten und erfüllen daher ihren Zweck nicht.

Die wichtigste Quelle der Zuckerbildung im Organismus ist zweifellos das Eiweiss (und eiweissartige Verbindungen), und es ist erklärlich, dass man besonders eine gesteigerte Zersetzung dieser Substanz für eine Ueberproduction von Zucker verantwortlich gemacht hat. Man hat früher viel die vom Diabetiker im Urin ausgeschiedenen grossen Stickstoffmengen, die ja ganz enorm sein können, hierfür in's Feld geführt. Zum Theil sind diese natürlich die Folge der stickstoffreichen Nahrung. Zum anderen Theil aber sind sie sicherlich der Ausdruck eines vermehrten Zerfalls von Eiweisssubstanz. Dass diese Steigerung des Eiweisszerfalls jedoch mit einer vermehrten Bildung von

---

1) Mittheilungen aus der Königsberger Klinik. 1888.

2) Prager Zeitschrift für Heilkunde. 1889.

3) Zeitschr. für klin. Med. Bd. XIX. Supplement S. 101.

4) Verhandl. des VIII. Congresses für innere Med. Wiesbaden 1889. Seite 359.

5) Lenné, Wesen etc. der Zuckerkrankheit. Berlin 1898. S. 23.

Zucker einhergeht, ist durch nichts bewiesen. Vielmehr ist, besonders durch die Versuche von v. Mering (l. c.), festgestellt, dass die Steigerung der Stickstoffausscheidung ausbleibt, wenn man dem Diabetiker soviel für ihn verwerthbares Nahrungsmaterial zuführt, dass er nicht auf einen gesteigerten Verbrauch von Eiweiss angewiesen ist, um sein Calorienbedürfniss zu decken. Der gesteigerte Eiweisszerfall beim Diabetiker ist also nicht die Ursache, sondern die Folge der Anhäufung von Zucker im Organismus.

Diese Ausführungen beziehen sich besonders auf den schweren Diabetes. Bei der leichten Form der Krankheit liegen die Verhältnisse höchst einfach. Hier kann eine Ueberproduction von Zucker aus Eiweiss als Ursache der Hyperglykämie gar nicht in Frage kommen. Denn sonst wäre es nicht verständlich, warum bei Ausschaltung der Kohlehydrate der Nahrung nicht nur die Zuckerausscheidung gänzlich sistirt, sondern auch der Zuckergehalt des Blutes völlig normal wird. Fände hier eine Ueberproduction von Zucker aus Eiweiss statt, so müsste die Hyperglykämie auch unabhängig von der Art der Ernährung nachweisbar sein.

Dieser Umstand, der auffallenderweise, so viel ich weiss, bisher nicht hervorgehoben worden ist, beweist also mit Sicherheit, dass die Glykosurie resp. Hyperglykämie bei der leichten Form des Diabetes nicht auf einer Ueberproduction von Zucker aus Eiweiss beruhen kann.

Schliesslich muss noch ein hochwichtiger Umstand erwähnt werden, der von den meisten Autoren[1]) als sicherer Beweis gegen die Möglichkeit einer Ueberproduction von Zucker als Ursache der diabetischen Glykosurie angeführt wird. Nämlich der, dass durch eine derartige Ueberproduction nur eine vorübergehende Hyperglykämie und dadurch bedingte Glykosurie (wie sie beim Cl. Bernard'schen Diabetesstich durch plötzliche Umwandlung des Glykogenreservoirs in Zucker zu Stande kommt) ausgelöst werden könne, nicht aber eine dauernde, wie sie beim menschlichen Diabetes sich darstellt. Denn, wie wir oben gesehen haben, ist der normale Organismus im Stande, beliebige

---

1) siehe besonders Minkowski, l. c.

Mengen von amylumhaltigen Speisen und auch sehr grosse Mengen Dextrose in der Nahrung oder subcutan aufzunehmen und zu verarbeiten, ohne dass Hyperglykämie entsteht.

Gegen die Beweiskraft dieser Deduction hat Naunyn[1]) angeführt, dass es wahrscheinlich zur Erzeugung von Glykosurie viel kleinerer Zuckermengen bedarf, wenn Zucker aus den Geweben direct in den Kreislauf gelangt, als wenn er durch den Magen oder subcutan zugeführt wird. Ob dieser Einwand der Wirklichkeit entspricht, wird sich kaum entscheiden lassen. Völlig ignoriren kann man ihn aber auch nicht. Wir müssen uns daher damit bescheiden, dass das erwähnte Moment gegen eine Ueberproduction nicht als absolut einwandsfrei zu betrachten ist.

Wenn ich aus dem Mitgetheilten das Facit ziehe, so ergiebt sich, dass keine Thatsache bekannt ist, welche eine Ueberproduction von Zucker beim menschlichen Diabetes als Ursache der Hyperglykämie und der dadurch bedingten Glykosurie beweisen könnte. Im Gegentheil sprechen die verschiedensten Momente direct dagegen. In Betreff des Eiweisses dürfen wir sogar mit Bestimmtheit behaupten, dass es nicht die Quelle einer Ueberproduction von Zucker darstellt. Für das Glykogen ist diese Möglichkeit nicht absolut von der Hand zu weisen. In Betreff des Fettes gilt das gleiche, wenn auch irgend ein Beweis für ein derartiges Verhalten völlig fehlt.

## 2. Beeinträchtigung des Zuckerverbrauchs.

Wenn es sicher constatirt wäre, dass die Ursache der Hyperglykämie nicht in einer Ueberproduction von Zucker begründet sein kann, so würde damit schon bewiesen sein, dass der gedachten Anomalie eine Verminderung des Zuckerverbrauches zu Grunde liegt. Da die genannte Prämisse jedoch nicht für alle Fälle absolut fest steht, so müssen wir weitere Thatsachen anführen, die letzteres beweisen.

Gemäss der obigen Auseinandersetzung (S. 1) über den normalen Zuckerhaushalt kann man sich eine Abnahme der

---

1) l. c. S. 422. Anm.

Fähigkeit des Organismus, den Traubenzucker in normaler Weise zu verwerthen, in dreifacher Weise vorstellen, indem die Ueberführung des Zuckers in Glykogen oder Fett oder die Oxydation desselben in den Geweben gestört sein kann.

Während für eine Behinderung der Umwandlung des Zuckers in Fett bisher nur hypothetische Erwägungen angeführt werden können [v. Noorden[1]], ist an die Abnahme der Fähigkeit der Leber, den ihr zugeführten Traubenzucker in Glykogen umzuwandeln, nicht zu zweifeln.

Diese von Lépine „Azoamylie", von Naunyn (l. c. S. 423) „Dyszooamylie" genannte Anomalie, auf welche bereits (S. 8) hingewiesen wurde, ist für den Pankreasdiabetes der Thiere durch die oben (S. 9) erwähnten Versuche von Minkowski einwandsfrei erwiesen. Die Leber hat nicht allgemein die Fähigkeit verloren, Glykogen zu bilden (denn nach Lävulosezufuhr thut sie es), nur den Traubenzucker vermag sie nicht durch Umwandlung in Glykogen festzuhalten. Uebrigens ist die gleiche Anomalie auch für die Muskulatur von Minkowski nachgewiesen worden. Dass sie auch für den menschlichen Diabetes mindestens in hohem Grade wahrscheinlich ist, wurde bereits oben (S. 10) hervorgehoben.

Es ist einleuchtend, dass der diabetische Organismus durch die Unfähigkeit, die Dextrose in Form von Glykogen in Leber und Muskeln zu deponiren, eine Steigerung der Zufuhr von Zucker durch das Blut zu den Geweben erfährt. Es ist aber aus den (S. 1 und 12) gemachten Ausführungen weiter klar, dass hierdurch allein schwerlich eine beträchtliche Hyperglykämie veranlasst werden wird. Denn, wie oben erwähnt, sind die normalen Gewebszellen im Stande, ein sehr grosses Plus an Dextrose zu verbrennen, ohne dass Hyperglykämie entsteht.

Um die letztere, wenigstens eine solche beträchtlichen Grades, zu erklären, muss auch die Verbrennung der Glykose in den Geweben mehr oder weniger behindert sein. Dass dies in der That der Fall ist, folgt aus den Versuchen, welche ich[2])

1) v. Noorden, l. c.

2) Leo, Verhandlungen des VIII. Congr. für innere Med. und Zeitschrift für klin. Med. Bd. XIX. Suppl.

über den respiratorischen Gaswechsel bei Diabetikern angestellt habe und deren Ergebnisse von Fr. Voit[1]), Weintraud und Laves[2]) u. A. bestätigt und z. Th. erweitert worden sind.

Es zeigte sich nämlich zunächst, dass die Aufnahme von Sauerstoff und die Bildung von Kohlensäure beim Diabetiker ganz so wie in der Norm in unbehinderter Weise vor sich geht. Es ist also genug Sauerstoff zur Verbrennung vorhanden und er wird auch in ausgiebiger Weise zur Verbrennung benutzt, wie aus der normalen Kohlensäuremenge hervorgeht. Aber an dieser Verbrennung resp. der Erzeugung des Endproduktes der Verbrennung, der Kohlensäure, nehmen die Kohlehydrate, entsprechend der Schwere des Krankheitsfalles, nur in beschränktem Maasse theil. Dies folgt aus der Betrachtung des respiratorischen Quotienten, d. h. des Verhältnisses der in der Zeiteinheit gebildeten Kohlensäuremenge zu der während dieser Zeit eingeathmeten Sauerstoffmenge. Bei den Fällen von schwerem Diabetes war diese Verhältnisszahl auffallend niedrig (ca. 0,7).

Daraus geht hervor, dass in diesen Fällen vorwiegend Eiweiss und Fett verbrannt wurde, bei deren Verbrennung weniger Kohlensäure entsteht (im Vergleich zu dem dabei verbrauchten Sauerstoff) als bei der Verbrennung der Kohlehydrate, bei deren vorwiegender Verbrennung der respiratorische Quotient sich der Einheit nähert. Eine wichtige Ergänzung dieses Befundes bildet die Betrachtung des respiratorischen Quotienten bei Nahrungsaufnahme spec. der Zufuhr von Kohlehydraten. Er wird bei dieser Gelegenheit in deutlich geringerem Maasse als beim Gesunden gesteigert.

Aus dem Mitgetheilten folgt also, dass beim Diabetes eine, entsprechend der Schwere des Falles, mehr oder weniger hochgradige Unfähigkeit des Organismus besteht, den den Zellen zugeführten Traubenzucker zu verbrennen. Die Störung des Zuckerverbrauches setzt sich demnach mindestens aus zwei Momenten zusammen, nämlich der Behinderung der Glykogenablagerung in der Leber und der Behinderung der Zuckerverbrennung in den Geweben.

---

1) Zeitschr. für Biologie. Bd. 30.
2) Zeitschr. für physiol. Chemie. 1894. Bd. 19. S. 603.

## IV. Ursache der Beeinträchtigung des Zuckerverbrauches.

Es ist nunmehr der wichtigen Frage näherzutreten, wodurch die nachweislich der diabetischen Hyperglykämie zu Grunde liegende Störung des Zuckerverbrauches veranlasst wird.

### 1. Erkrankungen der Leber.

Der Umstand, dass zur Störung des Zuckerverbrauches jedenfalls eine Insufficienz des Glykogenreservoirs der Leber gehört, legt es nahe, an Erkrankungen des Leberparenchyms als ursächliches Moment zu denken.

In der That findet man Anomalieen der Leber beim menschlichen Diabetes verhältnissmässig häufig. Meist handelt es sich nur um mässige Vergrösserung und Druckempfindlichkeit des Organs. Auch ausgesprochene Erkrankungen, spec. Cirrhose, werden nicht selten angetroffen. Die Angabe von Glénard[1]) aber, der bei 193 von 324 Diabetikern eine Erkrankung der Leber diagnosticirte, widerspricht den Erfahrungen aller anderen Beobachter.

Die verhältnissmässig häufige Erkrankung der Leber beim Diabetes beweist natürlich noch keineswegs eine ätiologische Beziehung in oben angedeuteter Weise. Eine derartige Beziehung wird sogar zum mindesten sehr unwahrscheinlich gemacht durch die Thatsache, dass die grosse Zahl der Fälle von Lebercirrhose in der Regel ohne Diabetes verläuft (Quincke[2]) u. A.). Ferner sprechen hiergegen die negativen Resultate der Versuche zur Erzeugung einer alimentären Glykosurie bei Leberkrankheiten mit mehr oder weniger vollständigem Schwunde des Lebergewebes. Die Angabe von Couturier[3]), dass bei derartigen Krankheiten, spec. bei Lebercirrhose, die alimentäre Glykosurie ein so häufiges charakteristisches Symptom sei, dass

1) Lyon méd. 1899. No. 16—25. Citirt nach Naunyn, l. c. S. 39, s. daselbst und S. 20 auch ausführliche sonstige Literaturangaben bezüglich dieses Gegenstandes.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1876. S. 530.

3) Couturier, De la glykosurie dans les cas d'obstruction totale ou partielle de la veine porte. Paris. 1875.

sie sogar zur Differentialdiagnose gegenüber anderweitigen Leberkrankheiten benutzt werden könne, ist bereits im Jahre 1876 von Quincke (l. c.) widerlegt worden. Zahlreiche andere Autoren sind zu gleichen Resultaten gelangt.

## 2. Erkrankungen des Pankreas.

Von fundamentaler Bedeutung für die beregte Frage sind die von v. Mering und Minkowski[1]) gewonnenen eclatanten Resultate der Pankreasexstirpation. Diese Forscher fanden bekanntlich, dass die constante Folge der Pankreasexstirpation bei Thieren ein mit Hyperglykaemie verbundener Diabetes ist. Zu gleichen Resultaten kamen de Domenicis[2]), Hédon[3]), Lépine[4]) und zahlreiche andere Autoren.

Die Ursache der abnormen Anhäufung von Zucker im Blut resp. der dadurch bedingten Glykosurie nach der Exstirpation der Bauchspeicheldrüse ist nicht etwa in dem Fehlen des Pankreassaftes im Darme, also nicht in dem Ausbleiben einer Einwirkung auf die Ingesta zu suchen. Denn wenn nur ein kleines Pankreasstück bei der Exstirpation zurückgelassen und mit seiner Blutgefässverbindung an irgend eine Stelle des Abdomens transplantirt wurde, so blieb der Diabetes aus. Daraus folgt, dass die Ausschaltung der Bauchspeicheldrüse Störungen des Stoffwechsels im Innern des Organismus zur Folge hat, die darin sich äussern, dass der in der Nahrung zugeführte und der im Organismus gebildete Zucker nicht mehr in normaler Weise verbraucht wird.

Zu dieser Störung gehört erwiesenermaassen eine Beeinträchtigung der Glykogenablagerung in der Leber (s. o. S. 9 u. 14).

v. Mering und Minkowski sind bei der Deutung ihrer Versuchsresultate mit der grössten Vorsicht zu Werke gegangen. Sie kommen dabei zu der Annahme, dass das Pankreas in der

---

1) Archiv für experim. Path. und Pharm. 1889. Bd. 26 u. 31.

2) Dissertation. Neapel 1889, citirt nach Münch. med. Wochenschr. 1891. S. 717.

3) Arch. de méd. exper. 1891. Arch. de phys. 1891, 1892, 1894 etc.

4) Ausführliche Zusammenstellung s. Wiener medic. Presse. 1892. No. 27—32.

Norm irgend eine besondere Function bei dem Verbrauche des Zuckers zu erfüllen habe und dass der Ausfall dieser Function die Ursache des Diabetes (notabene des beim Thier künstlich erzeugten) sei.

Diese Annahme ist keine Hypothese, sie ist die einfache Consequenz der durch das Experiment festgestellten Thatsachen.

Es fragt sich nun aber, wie sich die Sache beim menschlichen Diabetes verhält, d. h. ob das frappante Ergebniss der Pankreasexstirpation zur Deutung der hier bestehenden Störung des Zuckerverbrauches benutzt werden kann.

In einer Beziehung ist das zweifellos der Fall. Es ist sicher, dass der Ausfall der Pankreasfunction beim Menschen einen Diabetes zur Folge haben kann. Der erste auf Pankreasatrophie zu beziehende Diabetes mellitus wurde bereits im Jahre 1788 von Cowley veröffentlicht. Bouchardat (1851), Lancéreaux[1]) und zahlreiche andere Autoren machten schon lange vor den glänzenden Experimenten der Pankreasexstirpation beim Thiere auf die verhältnissmässig häufige Coincidenz von Diabetes mellitus und Pankreaserkrankungen beim Menschen aufmerksam und vertraten die Anschauung, dass hier wahrscheinlich ein ursächlicher Zusammenhang bestehe.

Es ist natürlich, dass sich das Augenmerk der Kliniker und pathologischen Anatomen seit den Versuchen von v. Mering und Minkowski in gesteigertem Maasse auf das Pankreas als Krankheitserreger gerichtet hat. Denn die früher gemachten casuistischen Beobachtungen hatten hierdurch erst die sichere experimentelle Basis erhalten. In der That sind auch im letzten Decennium Combinationen von Pankreaserkrankungen und Diabetes wiederholt constatirt worden. Aber schon die sehr ausführliche Zusammenstellung der in der Literatur verzeichneten Fälle von anatomisch festgestellten Pankreaserkrankungen bei Diabetes, welche Hansemann[2]) im Jahre 1894 gegeben, zeigt, dass die Zahl positiver derartiger Beobachtungen in der Zeit von 1889—1894 sich nicht in besonders auffallender Weise vermehrt hat. Ich zähle in der Zusammenstellung von Hanse-

1) Bulletin de l'acad. de méd. II. Série VI. 46. 1877.
2) Zeitschr. für klin. Med. Bd. 26. Heft 3 und 4.

mann ca. 13 Fälle für diesen Zeitraum. Seitdem sind noch mehrere Fälle publicirt worden, so neuerdings von Böhm[1]) und W. Anschütz[2]). Immerhin ist die Zahl eine auffallend niedrige, wenn man die Sorgfalt berücksichtigt, mit der wohl jedesmal bei der Section eines Diabetikers das Pankreas untersucht wird.

Sehr auffallend ist die Verschiedenheit in der Häufigkeit von Pankreaserkrankungen, wenn man die Angaben der einzelnen Autoren mit einander vergleicht. Während z. B. Frerichs[3]) unter 40 Fällen von Diabetes nur 28 mal das Pankreas normal fand, Seegen[4]) unter 122 Fällen 33 mal Erkrankungen des Pankreas notirt und Hansemann[5]) aus dem Leichenbefunde des Berliner pathologischen Instituts sogar über 40 Erkrankungsfälle des Pankreas bei einem Material von 48 diabetischen Leichen berichtet, ergiebt die Zusammenstellung von Naunyn[6]) in Betreff der Sectionsprotokolle von 40 Diabetikern eigner Beobachtung nur in 3 Fällen, wie es scheint, geringfügige Atrophieen des Pankreas. Nach Naunyn[7]) ist unter den erwähnten 40 Sectionen nur ein Fall, in dem er die Pankreaserkrankung als Ursache des Diabetes ansprechen möchte.

Um die Bedeutung der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse für die Entstehung des Diabetes zu präcisiren, ist es nun aber erforderlich, den Charakter der betreffenden Erkrankungen zu berücksichtigen. Das Resultat des Thierexperiments muss uns da zunächst leiten. Minkowski[8]) hat festgestellt, dass der Diabetes beim Hunde ausbleibt, sobald nur noch ein kleiner Theil der Drüse (ca. $1/_{12}$) an Ort und Stelle oder irgendwo sonst im Abdomen in Verbindung der sie versorgenden Blutgefässe erhalten bleibt. Der Diabetes tritt nur auf, wenn das ganze Organ entfernt ist. Daraus folgt, dass wir auch beim Menschen nur dann die Zuckerharnruhr als veranlasst durch

1) Münch. med. Wochenschr. 1898. No. 36.
2) Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 62. Heft 5 und 6.
3) Th. v. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884.
4) Seegen, Diabetes mellitus. Berlin 1893.
5) l. c.
6) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898. S. 438 ff.
7) l. c. S. 96.
8) l. c.

die Pankreaserkrankung betrachten dürfen, wenn das Organ vollständig degenerirt ist, wenn kein Drüsengewebe mehr vorhanden ist.

Wenn wir daraufhin das veröffentlichte anatomische Material betrachten, so finden wir in der Mehrzahl der Fälle einfache Atrophie des Pankreas angegeben. Für diese Affection hat aber Hansemann (l. c. S. 16) constatirt, dass sie nur äusserst selten zu einer vollständigen Vernichtung des Organs führt. Ja, es ist, nach seiner Angabe, sogar auffallend, wie viel Drüsensubstanz in der Regel bei dieser Form der Atrophie noch vorhanden ist. Wir sind daher nicht berechtigt, die sogenannte einfache Atrophie des Pankreas, wenn sie nicht hochgradig ist, als Veranlassung des Diabetes zu betrachten. Dies dürfen wir nur bei den Erkrankungen, durch die das Organ völlig zerstört ist, also bei völliger Atrophie, acuter Entzündung, Nekrose, Carcinom, fibröser Sklerose, Cystenbildung, ev. Lipom. Das betrifft aber nur einen sehr kleinen Theil des bisher beobachteten Leichenmaterials.

Wir kommen also zu dem Ergebniss, dass die Zahl derjenigen Fälle, in denen bisher der Diabetes des Menschen mit Sicherheit auf eine organische Affection des Pankreas zurückgeführt werden konnte, im Vergleich zu der grossen Zahl von Zuckerkranken ausserordentlich klein ist.

Man hat nun im Hinblick auf das frappante Resultat der Pankreasexstirpation nach Hypothesen gesucht, die es ermöglichen sollen, das Pankreas trotz normalen anatomischen Baues doch als erkrankt, d. h. in seiner secretorischen Function beeinträchtigt ansehen zu können. In dieser Beziehung ist besonders die Hypothese von Chauveau und Kaufmann[1]) zu erwähnen, wonach von erkrankten Gebieten des Nervensystems Erregungen hemmender oder reizender Art dem Pankreas reflectorisch übermittelt werden und dort Functionsstörungen auslösen sollen.

Diese und ähnliche Hypothesen sind für das Gros der Fälle von Diabetes beim Menschen ohne weiteres zurückzuweisen. Und zwar aus dem Grunde, weil das in den Darm abgesonderte Pankreassecret offenbar auch beim Diabetes sich im Allgemeinen

1) Sémaine méd. 1894. S. 491.

normal verhält. Denn die Verdauung und Ausnutzung von Eiweiss und Fett ist in der Regel nicht gestört. Freilich kommen in dieser Beziehung Ausnahmen vor, wie die von Hirschfeld[1]) beschriebene mangelhafte Ausnutzung von Eiweiss und Fett in einigen Fällen von Diabetes darthut. Hierdurch kann aber die Gültigkeit der erwähnten Regel für die überwiegende Mehrzahl der Diabetiker nicht erschüttert werden.

Nun ist es aber doch nicht angängig anzunehmen, dass ein Organ nur eine Function verloren haben soll, und zwar gerade eine solche, die wir nicht genau kennen, während die uns sehr gut bekannten völlig normal sind. Uebrigens spricht auch das negative Resultat, welches die therapeutischen Versuche mit der Zuführung von Pankreas oder dessen Extracten ergeben haben, gegen die erwähnte Hypothese.

Wir dürfen schliesslich einen Punkt nicht unerwähnt lassen, der zeigt, wie vorsichtig man bei der Uebertragung der beim Thiere gewonnenen Versuchsergebnisse auf den Menschen sein muss. Es betrifft das den Umstand, dass das Pankreas beim Menschen vollständig zerstört sein kann, ohne dass Diabetes zu entstehen braucht. Hier ist zunächst zu erwähnen die acute Pankreatitis, welche zu ausgedehnter Zerstörung, zu Vereiterung und Nekrose der ganzen Bauchspeicheldrüse führen kann. Unter ca. 100 derartigen Fällen, welche Seitz[2]) zusammengestellt hat, ist nur etwa 2—3 mal Diabetes beobachtet worden. Ferner wurde in einigen Fällen von totaler krebsiger Degeneration des Organs das Ausbleiben von Diabetes constatirt.

Entsprechend den Ausführungen von Hansemann (l. c. S. 5) kann man sich das Ausbleiben des Diabetes bei der erwähnten acuten Pankreatitis in ziemlich ungezwungener Weise plausibel machen. Diese Krankheit führt nämlich fast immer äusserst schnell, meist in wenigen Stunden, unter foudroyanten Erscheinungen zum Tode. Diese Zeit ist aber zu kurz für das Auftreten der Glykosurie, die auch beim Hunde nach der Pankreasexstirpation nicht vor dem Ablauf von 24 Stunden nachweisbar zu sein pflegt. Für die wenigen Fälle, bei denen die

---

1) Zeitschr. für klin. Med. Bd. 19.
2) Zeitschr. für klin. Med. 1892. Bd. XX.

Krankheit sich länger hinzog, kann man annehmen, dass das Pankreas nicht direkt vollständig, sondern in einzelnen Partieen der Nekrose verfallen ist, sodass die vollständige Nekrose erst kurz vor dem Tode eintrat. Damit würde also auch hier die Analogie mit dem Thierversuche hergestellt sein.

Viel schwieriger liegt die Sache bei den Fällen von krebsiger Degeneration. Hansemann[1]) sucht den hier bestehenden Widerspruch in geistvoller Weise zu erklären. Er glaubt, dass das Ausbleiben des Diabetes beim diffusen Krebs des Pankreas darauf zurückzuführen ist, dass die Krebsparenchymzellen als Nachkommen der secretorischen Pankreaszellen die positiven Functionen dieser Zellen (Hansemann bezeichnet damit die Abscheidung der präsumirten den Zuckerverbrauch im Organismus beherrschenden Substanz) noch in genügender Weise übernehmen können. Naunyn[2]) führt zur Stütze dieses Erklärungsversuches als Analogon an, dass in Lebercarcinomen bei bereits vollkommen carcinomatösem Gewebe noch Gallensecretion stattfindet. Aber die Sache liegt beim Pankreaskrebs doch insofern anders, als die secretorische Function, d. h. die Abscheidung des Bauchspeichels, vollständig erloschen ist.

Wir werden uns also der Annahme kaum entziehen können, dass (wenigstens beim Menschen) der Zuckerverbrauch im Organismus nicht lediglich vom Pankreas aus beherrscht zu werden braucht. Man könnte sich ja auch vorstellen, dass dies zwar normalerweise der Fall ist, dass aber bei allmählichem Schwund des Pankreas, wie das beim Carcinom zutrifft, sich in vikariirender Weise irgendwo sonst im Organismus eine Bildungsstätte derjenigen Function ausbildet, die unter normalen Umständen dem Pankreas allein zukommt.

### 3. Lépine's Hypothese.

Das Wesen der besprochenen Function des Pankreas hat besonders Lépine (l. c.) durch zahlreiche Versuche zu klären gesucht, welche das Interesse der Fachgenossen in hohem

---

1) l. c. S. 9.
2) Naunyn, l. c. S. 97.

Maasse erregt haben. Er ist dabei zu dem Resultat gekommen, dass das Pankreas ein „glykolytisches" Ferment producirt, welches durch die Blutbahn dem Organismus zugeführt werde und daselbst die Zerstörung des Zuckers vermittle. In Folge der Pankreasexstirpation fehle dieses Ferment, der Zucker bleibe daher unzerstört, häufe sich im Blute an und veranlasse so die Glykosurie.

Diese Annahme stützt Lépine auf zahlreiche Experimente, welche er mit dem Blut von normalen Thieren und von solchen, denen das Pankreas exstirpirt war, angestellt hat. Je eine Hälfte der betreffenden Blutproben wurde nach der Entnahme auf 54° erhitzt, um das präsumirte glykolytische Ferment abzutödten. Diese Proben wurden hierauf für eine Stunde bei 39° im Brütofen gehalten. Dasselbe geschah mit der anderen Hälfte des Blutes, die nicht vorher erhitzt wurde. Bei den normalen Hunden fand er dann in der vorher erhitzten Blutprobe einen grösseren Zuckergehalt als in der nicht erhitzten Probe, in welcher der Zuckergehalt abgenommen hatte (was übrigens schon Cl. Bernard nachgewiesen hatte). Bei den Hunden, denen vorher das Pankreas exstirpirt worden war, war der Unterschied beider Blutproben ein wesentlich geringerer. Lépine schliesst daraus, dass im normalen Blut sich ein glykolytisches Ferment befindet, welches durch das Erhitzen auf 54° zerstört wird.

Zu ähnlichen Resultaten ist Lépine auch bei Vergleichung des Blutes normaler und diabetischer Menschen gekommen. Diese Versuche, welche anscheinend eine plausible Erklärung für den Ausfall der Pankreasfunction gaben, haben sich jedoch bei der Nachprüfung durch zahlreiche Autoren [Sansoni[1]), Gaglio[2]), Arthus[3]), Minkowski[4]), Seegen[5]), Colen-

---

1) Riforma medica. 1891 und 1892.
2) Ibidem. 1891.
3) Arch. de physiol. 1891 und 1892.
4) Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 5 und Arch. für exper. Path. und Pharm. Bd. 31. 1893.
5) Wien. klin. Wochenschr. 1892. No. 14 u. 15.

brander[1]), Kraus[2]), Chauveau und Kaufmann[3])] nicht bestätigt.

### 4. Einfluss des Nervensystems.

Ebenso wie die gesammten Functionen des Organismus steht der Stoffwechsel und also auch der Zuckerverbrauch zweifellos unter dem Einfluss des Nervensystems. Man müsste also schon a priori an die Möglichkeit denken, dass durch Alteration des den Zuckerverbrauch regulirenden Nervensystems Störungen im Zuckerhaushalt eintreten können, welche auf dem Wege der Hyperglykämie zur Glykosurie führen. Das klassische Beispiel für die Berechtigung einer derartigen Voraussetzung ist die bereits oben (S. 10) besprochene Piqûre. Aber ausser durch Reizung der von Cl. Bernard entdeckten Stelle am Boden des vierten Ventrikels kann, wie eine grosse Zahl von Untersuchern gezeigt haben, auch durch mannigfache Insulte verschiedener anderer Theile des Nervensystems Glykosurie erzeugt werden. Es handelt sich dabei sowohl um Eingriffe in das Centralnervensystem (Rückenmark), wie in verschiedene Ganglien (Hals- und Brust-Ganglien, Ganglion coeliacum) und periphere Nerven[4]).

Auch beim Menschen ist das Auftreten von Glykosurie als Folge einer Störung des den Zuckerverbrauch regulirenden Nervensystems sichergestellt.

Ich gehe hier nicht auf die Frage der Abhängigkeit des wirklichen Diabetes mellitus von Erkrankungen des Nervensystems ein, sondern verweise in der Beziehung auf den II. Theil dieser Schrift.

Um das Vorkommen einer vom Nervenapparat ausgehenden Störung des Zuckerverbrauchs darzuthun, reicht es aus, auf die zahlreichen Fälle von verschiedenartigen diesbezüglichen Erkrankungen hinzuweisen, in deren Gefolge Glykosurie häufig beobachtet worden ist. Hier sind zu nennen Hirntraumen, und zwar wirkliche Verletzungen oder nur Erschütterungen, ferner Herderkrankungen, spec. Tumoren des Gehirns, sowie Apoplexien.

---

1) Ref. in Sémaine méd. 1892. S. 428.
2) Zeitschr. für klin. Med. 1892. Bd. 21.
3) Comptes rendus. 1893.
4) Siehe ausführliche Literaturangaben bei Naunyn (l. c.) S. 50.

Die chronischen centralen Krankheiten, wie Tabes, Paralyse, multiple Sklerose, sogenannte traumatische Neurose, Neurasthenie, Hysterie können von spontaner Glykosurie und auch wirklichem Diabetes begleitet sein, ohne dass hier ein ursächliches Verhältniss, wie es wiederholt behauptet worden ist, sichergestellt werden könnte (s. unten). Dagegen scheinen für unsere Frage die manigfachen Beobachtungen von Wichtigkeit, durch die constatirt worden ist, dass bei verschiedenen derartigen Alterationen des Nervensystems, spec. solchen, die vorläufig unter dem Begriff der Neurosen als functionelle Anomalien subsummirt werden, alimentäre Glykosurie verhältnissmässig häufig zu beobachten ist[1]).

Deutlich zeigen zuweilen psychische Alterationen (Kummer, Schreck, Sorgen etc.), sowie geistige Uebenanstrengung den Einfluss des Nervensystems auf den Zuckerverbrauch. Ich denke hier nicht an die ätiologische Bedeutung derartiger Vorkommnisse für den Diabetes mellitus, welche so häufig angenommen wird (s. u.), sondern an die Wirkung, welche Erregungen des Nervensystems, spec. der psychischen Sphäre, auf die Zuckerausscheidung bei einem bereits bestehenden ausgesprochenen Diabetes mellitus ausüben. Diese Wirkung lässt sich in vielen Fällen nachweisen. Ich erwähne allerdings, dass ein so erfahrenen Autor, wie R. Schmitz[2]), an diese Wirkung nur in beschränktem Maasse glauben will, und meint, dass es sich in derartigen Fällen sehr oft um gleichzeitige Diätfehler handle. Häufig wird der Arzt in letzterer Beziehung ja keine völlige Sicherheit haben. Aber das Zusammenfallen von psychischen Alterationen und Steigerung des Zuckerausscheidung bei Diabetikern ist ein so häufiges Vorkommniss, dass eine Beziehung beider Vorgänge wohl schwer bezweifelt werden kann. Damit ist selbstverständlich nicht gesagt, dass in derartigen Fällen die primäre Ursache des Diabetes auf eine Erkrankung des Nerven-

1) Kraus und Ludwig, Wiener klin. Wochenschr. 1891. No. 46 und 48. Sep.-Abdr. S. 14. — Chvostek, Ibidem. 1892. — v. Jaksch, Congress für innere Medicin. 1895. S. 538. — v. Strümpell, Berliner klinische Wochenschrift. 1896. — Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 275. — van Oordt, Münch. med. Wochenschr. 1898. S. 2, u. A.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 27.

systems zurückzuführen ist, es wird aber durch dies Verhalten deutlich vor Augen geführt, dass eine Regulation des Zuckerverbrauchs durch das Nervensystem besteht und dass Störungen dieser Regulation im Stande sind, den Zuckergehalt des Blutes zu steigern.

### 5. Einfluss anderer Organe.

Für 2 Organe (ausser dem Pankreas) ist die Behauptung aufgestellt worden, dass ihre Exstirpation einen Diabetes mellitus zur Folge haben solle. Es sind dies die Speicheldrüsen [de Renzi und Reale[1]] und die Schilddrüse [Falkenberg[2]].

In Betreff der Speicheldrüsen ist bereits Fehr[3]) im Jahre 1862 zu entgegengesetzten, völlig negativen Resultaten gelangt. Minkowski[4]) hat die letzteren später bestätigt. Er hat ausserdem nachgewiesen, dass auch nach Exstirpation der Schilddrüse kein Diabetes auftritt, dass also auch diesem Organ beim Verbrauch des Zuckers im Organismus keine besondere Function zukommt. Die nicht selten bei Morbus Basedowii zu beobachtende Glykosurie resp. Zuckerharnruhr darf man wohl als zufälliges Zusammentreffen auffassen.

Nicht unerwähnt darf aber bleiben, dass nach Genuss von Schilddrüsensubstanz resp. von Thyrojodin zuweilen Glykosurie bei Nichtdiabetikern, sowie Steigerung der Zuckerausscheidung bei Diabetes beobachtet worden ist[5]). Allerdings weichen die Angaben der einzelnen Autoren in Bezug auf diesen Punkt erheblich von einander ab. Während die einen (spec. v. Noorden) die glykosurieerzeugende Wirkung der Thyreoidea verhältnissmässig oft beobachteten, sah sie v. Jaksch niemals und Ewald

1) Verhandl. des X. internationalen med. Congresses zu Berlin. 1890. Bd. II. S. 97.

2) Verhandl. des Congresses für inn. Med. Wiesbaden 1891. S. 502.

3) Inaug.-Dissertat. Giessen 1862, citirt nach Minkowski.

4) Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1893. Bd. 31. S. 57.

5) Dale James, Brit. Journ. of dermatol. Juni 1894. — Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1895 und Verhandl. des Congr. für inn. Med. 1896. S. 112. — Dennig, Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 17. — v. Noorden, Verhandl. des Congr. für innere Med. Wiesbaden 1896. S. 158. — v. Jaksch, Ebenda. S. 156. — Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 309.

nur einmal trotz zahlreicher daraufhin gerichteter Untersuchungen.

Die Angaben, welche sich auf die Abhängigkeit der Glykosurie von Erkrankungen anderer Organe (z. B. Nebennieren, Hypophyse etc.) beziehen, sind rein hypothetischer Natur. Damit soll nicht gesagt sein, dass der Zuckerverbrauch nicht noch anderen Organen, als bisher bekannt ist, untersteht. Ich halte das sogar für sehr denkbar und möchte in der Beziehung spec. auf das hinweisen, was in dem II. Theil dieser Schrift über die mögliche Bedeutung der zelligen Elemente des Blutes gesagt ist.

### 6. Etwaige Verminderung der Oxydationskraft.

Während man früher auf Grund der Versuche von v. Pettenkofer und v. Voit[1]) annahm, dass beim Diabetiker die Menge des durch die Athmung aufgenommenen Sauerstoffs gegen die Norm herabgesetzt sei, habe ich[2]) durch eine kritische Erläuterung dieser Versuche bewiesen, dass sie thatsächlich einen Unterschied in der vom Diabetiker und vom Gesunden aufgenommenen Sauerstoffmenge nicht erkennen lassen. Zu denselben Resultaten gelangte ich auf Grund von Respirationsversuchen, die ich selbst bei 4 Diabetikern anstellte.

Diese Ergebnisse wurden dann von Fr. Voit (l. c.), Weintraud und Laves (l. c.) u. A. bestätigt.

Der diabetische Organismus nimmt also, wie bereits oben (S. 15) ausgeführt wurde, die gleichen Mengen Sauerstoff auf wie der gesunde, d. h. er hat die normale Menge Sauerstoff zur Verfügung. Er verwendet auch ebensoviel Sauerstoff zur Verbrennung wie der gesunde. Das geht, wie erwähnt, daraus hervor, dass die von ihm ausgeschiedene Kohlensäuremenge vollständig der Norm entspricht. In gleichem Sinne sprechen die Experimente, die man mit der Einführung schwer oxydirbarer Substanzen bei Diabetikern gemacht hat. Benzol wird hierbei zu Phenol oxydirt [v. Nencki und Sieber[3])], Citronen-

1) Zeitschr. für Biologie. Bd. III. S. 380.

2) Verhandl. des Congr. für innere Med. 1889. S. 354 und Zeitschr. für klin. Med. Bd. XIX. Suppl.

3) Zeitschr. für prakt. Chemie. Bd. 26.

säure [Strauss[1])] und Milchsäure [Weintraud[2])] werden völlig zu Kohlensäure verbrannt.

Aus dem Gesagten folgt also, dass der ungenügende Zuckerverbrauch beim Diabetiker nicht auf einer ungenügenden Oxydationskraft des Organismus beruht.

## 7. Verschiedenheit der normalen und der diabetischen Glykose.

Cantani[3]) hat der Meinung Ausdruck verliehen, dass der im diabetischen Organismus vorhandene Traubenzucker ein anderer sei, als der normale. Külz[4]) hat bereits Versuche zur Widerlegung dieser Annahme ausgeführt. In dem Blute von 6 Diabetikern, die z. Th. schweren z. Th. leichten Grades waren, hat er das Vorhandensein von rechtsdrehendem gährungsfähigem Zucker dargethan. Ich stimme mit Naunyn (l. c.) darin überein, dass hiermit die Sache noch nicht völlig abgethan ist. Denn es wäre, wie mir scheint, a priori denkbar, dass neben dem normalen Zucker (dessen Nachweis Külz gegeben hat) vielleicht noch ein anderer abnormer vorhanden wäre. Ich halte es jedenfalls für erwünscht, von diesem Gesichtspunkt ausgehend, eine genauere Untersuchung des Blutzuckers mittels Phenylhydrazin anzustellen, um zu constatiren, ob sich etwa ausser dem Glykosazon noch anderweitige Osazone aus dem Blute darstellen lassen.

Die Möglichkeit einer Verschiedenheit des normalen und des diabetischen Blutzuckers hat Scherk[5]), wie ich aus einer brieflichen Mittheilung entnehme, veranlasst, die Hypothese aufzustellen, dass die Anhäufung von Zucker im diabetischen Blute darauf beruht, dass die „fehlerhaft configurirte Dextrose" der oxydirenden Wirkung des Sauerstoffs nicht unterliegt.

Irgend ein Beweis für diese Hypothese liegt vorläufig nicht vor. Ich werde weiter unten Gründe mittheilen, welche sie mindestens unwahrscheinlich machen.

---

1) Citirt nach Naunyn, l. c. S. 154.

2) Archiv für experim. Path. und Pharm. Bd. 34.

3) Moleschott, Untersuchungen zur Naturlehre. 1875. XI.

4) Archiv für experim. Path. und Pharm. Bd. 6.

5) C. Scherk, Die modificirte Fermentwirkung bei Zuckerkranken. Halle 1897.

## 8. Meine Theorie.

### a) Formulirung der Theorie.

Die im Vorhergehenden gemachten Ausführungen haben vor Augen geführt, dass es Fälle von Diabetes mellitus giebt, in denen das Wesen der Krankheit sichergestellt ist. Es sind das die Fälle, in denen die Störung des Zuckerhaushaltes auf eine Erkrankung des Pankreas oder des Nervensystems zurückgeführt werden kann. Dies ist jedoch nur eine kleine Minderzahl. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Diabetiker lässt sich weder eine Erkrankung des Pankreas noch des Nervensystems, noch eine andere zweifellose Veranlassung für die diabetische Stoffwechselanomalie nachweisen.

Die Erwägung dieser Thatsache, in erster Linie aber der Widerspruch, der zwischen dem frappanten Resultat des Thierexperimentes der Pankreasexstirpation einerseits und andererseits dem klinischen und anatomischen Befunde beim menschlichen Diabetes besteht, beschäftigte meine Gedanken lange Zeit hindurch und führte mich schliesslich zu einer Hypothese, deren ich bereits auf dem XVI. Congress für innere Medizin (Verhandl. S. 77) Erwähnung gethan habe[1]. Diese Hypothese lautet folgendermaassen:

Man kann sich vorstellen, dass (in den Fällen, in denen uns die Einsicht in die Entstehungsweise der diabetischen Hyperglykämie verschlossen ist) die Insufficienz der Zuckerverbrennung in den Geweben und Säften dadurch veranlasst ist, dass ein toxisches Agens im Körper circulirt, welches auf die zum Verbrauche des Zuckers nothwendige Function hemmend einwirkt.

Diese Hypothese würde, wenn sie zu Recht besteht, es verständlich machen, warum beim Diabetes trotz wirklicher, und nicht nur anscheinender, Gesundheit des Pankreas, trotzdem es seine positive und negative Function in durchaus normaler Weise ausübt, nur die erstere in ihrer Wirksamkeit behindert ist, während die verdauende Thätigkeit des Bauch-

[1]) G. Töpfer (Wien. klin. Rundschau. 1895. No. 4) hat eine Hypothese aufgestellt, die ihren Ausgangspunkt von Versuchen nimmt, welche die Production giftiger Stoffe im Darminhalt beweisen sollen. Ich werde hierauf noch im II. Theil dieser Schrift zu sprechen kommen.

speichels nicht gestört ist. Denn das von mir supponirte Agens soll seine schädigende Wirkung nur im Innern des Organismus, nicht aber im Verdauungskanal entfalten.

Man könnte vielleicht einwenden, dass gegen meine Annahme dieselben Versuche sprechen, welche Minkowski[1] u. A. zur Widerlegung der Hypothese von Lépine angestellt haben. Durch diese Versuche wurde, wie oben (S. 23) schon angedeutet, gezeigt, dass der Ausfall der Pankreasfunction sich weder bei Thieren, denen das Pankreas exstirpirt ist, noch bei diabetischen Menschen dadurch documentirt, dass ein normaler Weise vorhandenes glykolytisches Ferment im Blute fehlt. Denn auch die den letzteren entnommene Blutprobe zeigt beim Stehen im Brütofen eine Abnahme des Zuckers. Dieser Versuch (so könnte man folgern) spricht auch dagegen, dass ein toxisches Agens im Blute vorhanden ist, welches die Wirkung des präsumirten glykolytischen Fermentes beeinträchtigt.

Dagegen bemerke ich, dass durch meine Hypothese der Natur der zum Verbrauche des Zuckers nothwendigen Function nichts präjudicirt werden soll. Es ist keineswegs nothwendig, dass es sich dabei um ein glykolytisches Ferment im Sinne Lépine's handelt. Ausserdem ist ja mit Sicherheit anzunehmen, dass die Verarbeitung des Zuckers nicht im Blute, sondern in den Zellen stattfindet. Die betreffende toxische Substanz müsste allerdings durch den Säftestrom dorthin transportirt werden, müsste also auch im Blute vorhanden sein. Es ist aber sehr wohl denkbar, dass die im Blute vorhandene Menge derselben nicht so gross ist, um auf die postmortale Zuckerzersetzung einen sicher nachweisbaren Einfluss auszuüben.

Ich möchte schliesslich noch einem Missverständniss vorbeugen.

Die oben gemachten Ausführungen zeigen, dass der Zuckerverbrauch im menschlichen Organismus nicht nur der präsumirten Pankreasfunction untersteht, dass vor allen Dingen auch das Nervensystem und die Leber, vielleicht auch noch andere Organe, daran Theil haben. Wenn meine Hypothese also auch

1) l. c. S. 93.

ihre Entstehung der Ueberlegung verdankte, die sich an den Widerspruch zwischen den Resultaten der Pankreasexstirpation und dem häufigen Fehlen von Pankreaskrankheiten beim menschlichen Diabetes anschloss, so betone ich doch ausdrücklich, dass ich die Störung der zum Zuckerverbrauche nothwendigen Function durch das von mir angenommene toxische Agens nicht nur auf eine Beeinträchtigung der dem Pankreas zukommenden Function beziehe. Ich denke dabei ganz allgemein an eine Störung des Zuckerhaushaltes.

### b) Gründe für das Vorkommen bisher unbekannter toxischer Substanzen bei Diabetikern.

#### α) Die bekannten Verbindungen (Aceton, Acetessigsäure, Oxybuttersäure) machen keine Glykosurie.

Dass im Organismus des Diabetikers Substanzen circuliren, die in der Norm fehlen, ist eine längst bekannte Thatsache. Es genügt, auf das Vorkommen von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure hinzuweisen. Diese Substanzen kann man aber nicht in dem von mir supponirten Sinne in ätiologische Beziehung zur diabetischen Glykosurie bringen. Dies geht schon daraus hervor, dass sie keineswegs immer und selbst nicht bei beträchtlicher Zuckerausscheidung nachweisbar zu sein brauchen. Ausserdem hat Brieger[1]) direct nachgewiesen in Versuchen, die zum Studium ihres toxischen Einflusses angestellt wurden, dass die Einverleibung der Aethyldiacetsäure bei Hunden keine Ausscheidung reducirender Substanzen bewirkt. Auch über das Aceton und die β-Oxybuttersäure liegen ähnliche Versuche von Brieger und aus späterer Zeit von Schwarz[2]), Waldvogel[3]), u. A. vor, ohne dass über eine Glykosurie erzeugende Wirkung derselben etwas mitgetheilt wird. Die bisher gebräuchliche Annahme, dass diese Verbindungen als Nebenproducte der diabetischen Stoffwechselstörung zu betrachten sind, und zwar spec. der schweren Fälle, wird daher wohl zu Recht bestehen.

---

1) Zeitschr. für klin. Med. 1883. Bd. 6. S. 46ff.
2) Arch. für experim. Path. und Pharm. 1897. Bd. 40. 168.
3) Centralbl. für innere Med. 1898. S. 845.

### β) Das Coma diabeticorum.

Die Ansicht, dass ausser den genannten abnormen Verbindungen noch anderweitige Substanzen, und zwar toxischen Charakters, im Organismus der Diabetiker gebildet werden, ist zuerst, so viel mir bekannt ist, von Klemperer[1]) ausgesprochen worden. An irgend eine Beziehung zur Glykosurie hat Klemperer dabei jedoch nicht gedacht, sondern nur an die Entstehungsweise des Coma diabeticorum, dieses Symptomencomplexes, der so unabweisbar und eclatant die Erscheinungen eines Vergiftungszustandes darbietet. Der Stadelmann'schen Theorie, welche diese Erscheinungen auf eine Säurevergiftung zurückführt, stehen gewichtige Bedenken entgegen, die auch durch die eingehende Arbeit von Magnus-Levy[2]) nicht gehoben erscheinen. Die Annahme Klemperer's, die R. Schmitz[3]) insofern noch präcisirt hat, indem er die Quelle der „Toxine" in den Darm verlegt, erscheint daher sehr der Berücksichtigung werth. Ich unterlasse es aber, auf diesen Gegenstand hier näher einzugehen, da er für die Frage des Vorhandenseins einer den Zuckerverbrauch schädigenden Substanz nicht verwerthet werden kann. Denn wenn in der That das diabetische Coma durch eine uns bisher unbekannte toxische Substanz verursacht wird, so muss das jedenfalls eine andere sein, als die, welche den Zuckerverbrauch schädigt, weil die Ausscheidung grosser Zuckermengen ohne gleichzeitige comatöse Erscheinungen bekanntlich etwas sehr gewöhnliches ist.

### γ) Die Bremer'sche Blutreaction.

Von besonderer Bedeutung für die Annahme, dass ausser den erwähnten Anomalien innerhalb des Organismus, resp. im Blute der Diabetiker noch anderweitige Differenzen chemischen Charakters gegenüber der Norm und gegenüber sonstigen krankhaften Zuständen vorhanden sind, ist das von Bremer[4])

1) Berl. klin. Wochenschr. 1890.
2) Arch. für experim. Path. und Pharm. Bd. 42.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 34.
4) Centralbl. für die med. Wissensch. 1894. No. 49. Centralbl. für innere Med. 1897. No. 22. u. A.

entdeckte Verhalten des diabetischen Blutes zu Anilinfarbstoffen.

Während normales Blut, in dünner Schicht auf dem Deckglas oder Objectträger ausgebreitet und fixirt, bei Behandlung mit Mischungen einer $^1/_2$proc. Eosinlösung und einer gesättigten Methylenblaulösung rothe bis rothbraune Färbung der rothen Blutzellen und Blaufärbung der Leukocytenkerne, neutrophile oder braune Färbung des Plasmas zeigte, blieben die Blutkörperchen und das Plasma des diabetischen Blutes ungefärbt oder nahmen höchstens einen gelben bis grünlichgelben resp. (das Plasma) einen leichten rosa Farbenton an. Auch bei Anwendung zahlreicher anderer Farbstoffe wurden analoge Unterschiede beobachtet, die übrigens auch makroskopisch nachweisbar sind.

Diese Angaben Bremer's, welche längere Zeit unbeachtet blieben, sind von fast allen Nachuntersuchern bestätigt worden [Lépine u. Lyonnet[1]), P. Marie[2]) und Le Goff[3]), J. Loewy[4]), Goldscheider[5]), Burghart[6]), Strauss[7]), Eichner und Völkel[8]), v. Noorden[9]). Lépine und Lyonnet, sowie Eichner und Völkel fanden übrigens die gleichen Farbendifferenzen wie bei Diabetes auch bei anderen Krankheiten (Leukämie, Pseudoleukämie, Basedow und Marasmus).

Aus letzterem Umstande, sowie daraus, dass auch leichte Diabetiker, selbst wenn sie gar keinen Zucker ausscheiden, die besprochene Anomalie des Blutes zeigen, geht schon hervor, dass deren Ursache nicht etwa in dem höheren Zuckergehalte des diabetischen Blutes gelegen ist. Bremer und Le Goff haben dies auch noch durch besondere Versuche festgestellt. Auch verminderte Alkalescenz des diabetischen Blutes, welche

1) Lyon med. 1896. No. 23.

2) Citirt nach J. Loewy, l. c.

3) Citirt nach Loewy, l. c.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. S. 222 und Fortschritte der Med. 1898. S. 171.

5) Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. S. 222.

6) Ebenda.

7) Ebenda.

8) Wiener klin. Wochenschr. 1897. No. 46.

9) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898. S. 105.

Lépine und Lyonnet, sowie Eichner und Völkel als veranlassendes Moment hinstellen, kann hierfür nicht in Frage kommen (Le Goff und Loewy) schon aus dem Grunde, weil die Alkalescenz des diabetischen Blutes keineswegs immer herabgesetzt ist.

Da die Bremer'sche Blutreaction nur durch chemische Alterationen bedingt sein kann, so beweist sie demnach, dass im diabetischen Blute sich ein uns bisher noch unbekanntes chemisches Agens befindet.

Auf die weitere Bedeutung dieses wichtigen Befundes wird noch weiter unten im II. Theil eingegangen werden.

Im Anschluss hieran sei noch die von Williamson[1]) mitgetheilte entfärbende Wirkung des diabetischen Blutes auf Methylenblau erwähnt, die erheblich stärker als die des normalen Blutes ist und dem Blutplasma zukommt. Offenbar handelt es sich dabei im Wesentlichen um die reducirende Kraft der Dextrose. Doch reicht deren Menge, wie Le Goff (l. c.) und Loewy (l. c.) hervorheben, nicht aus, um die sehr viel stärkere Reductionskraft des diabetischen Blutes zu erklären. Diese Autoren nehmen daher an, dass im diabetischen Blute noch andere, uns bisher unbekannte, reducirende Substanzen vorhanden sind.

### δ) Die diabetische Neuritis.

Beweisend für das Vorkommen bisher unbekannter, toxisch wirkender Substanzen sind auch, wie ich bereits früher (Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1898) hervorgehoben habe, gewisse Affectionen des Nervensystems bei Diabetikern. Es sind das die enzündlichen resp. degenerativen Erkrankungen der peripheren Nerven.

Nachdem bereits Worms, Drasche, Buzzard, Cornillon aus dem häufigen Vorkommen von Neuralgieen bei Diabetes auf die Wahrscheinlichkeit einer anatomischen Erkrankung der Nerven als Ursache hierfür hingewiesen hatten, wurde der Beweis für diese Annahme von v. Ziemssen[2]) erbracht, dem sich

---

1) Brit. med. Journ. 1896. p. 730 und Centralbl. für innnere Med. 1897. S. 849.

2) Aerztliches Intelligenzbl. 1885. S. 618.

zahlreiche andere Autoren anschlossen [Thomas[1]), v. Leyden[2]), Pryce[3]), Eichhorst[4]), Strümpell[5]), Buzzard, Charcot[6]), Auché[7]), Naunyn[8]) u. A.].

Es ist durch diese Arbeiten bewiesen, dass sich bei Diabetes eine degenerative Neuritis mit Zerfall und Schwund der Markscheiden und Axencylinder ausbildet, wie man sie als Folge von verschiedenartigen Vergiftungszuständen spec. beim Alkoholismus zu sehen gewohnt ist.

Wenn wir uns fragen, welches die toxische Substanz ist, die beim Diabetiker diesen deletären Einfluss auf die Nervensubstanz äussert, so kommen wir zu dem sicheren Ergebniss, dass es keine der uns bekannten im Blute kreisenden Verbindungen ist. Der vermehrte Zuckergehalt der Gewebe und Säfte kann nicht die Veranlassung sein, da in den meisten Fällen von Neuritis keineswegs ein besonders hoher Grad von Glykosurie bestand. Auch das Aceton und die erwähnten abnormen Säuren können nicht in Frage kommen, da irgendwelche Congruenz zwischen ihrem Vorhandensein und der Neuritis nicht besteht. Im Gegentheil wurden diese Verbindungen in den meisten bisher beobachteten Fällen von Neuritis vermisst. Wir kommen also auf Grund dieser Betrachtungen zu dem sicheren Ergebniss, dass im Blute der Diabetiker ein toxisches Agens vorkommt, das uns bisher freilich nur in seiner Wirkung auf die Nervenfaser bekannt ist.

In meiner ersten Veröffentlichung hatte ich auch auf die von Ebstein[9]) beschriebene Epithelnekrose in drüsigen Organen spec. den Nieren von Zuckerkranken hingewiesen[10]). Mir

1) Deutsche med. Wochenschr. 1886. S. 472.

2) Leyden, Entzündung der peripheren Nerven. Berlin 1888.

3) Lancet. 1888. II. p. 59.

4) Virchow's Archiv. Bd. 127.

5) Neurolog. Centralbl. 1889. S. 601.

6) Archiv. de Neurol. 1890. Bd. 19. p. 318.

7) Archiv. de Méd. experim. 1890.

8) Naunyn, Der Diabetes mellitus. 1898. S. 272. Daselbst auch eingehende Besprechung und nähere Literaturangaben über diesen Gegenstand.

9) Deutsch. Arch. für klin. Med. 1881. Bd. 28. S. 143.

10) l. c. S. 79.

war damals entgangen, dass Frerichs[1]) und Ehrlich[2]) die Angaben von Ebstein nicht haben bestätigen können und sie auf Beobachtungsfehler zurückführen. Dieses Moment kann also wohl nicht als Stütze für das Vorhandensein einer toxischen Substanz verwerthet werden.

## V. Experimentelle Prüfung meiner Theorie.

### 1. Versuchsplan.

Die Erwägung, welche mich bei der experimentellen Prüfung meiner Theorie leitete, war folgende. Es ist anzunehmen, dass das toxische Agens, selbst wenn es seine Wirkung nur in der Zelle ausübt, im Blute circulirt. Wenn dies der Fall ist, so darf erwartet werden, dass man durch Uebertragung des Blutes resp. der Säfte des Diabetikers auf ein Thier auch innerhalb des thierischen Organismus eine Störung des Zuckerverbrauches bewirken kann. Diese Störung müsste sich dann auch hier in dem Auftreten einer Glykosurie äussern. Selbstverständlich darf man aber nicht erwarten, auf diese Weise etwa eine dauernde Glykosurie, einen wirklichen Diabetes beim Thiere zu erzeugen. Denn die Behinderung des Zuckerverbrauches kann nur so lange dauern, als das toxische Agens im Körper vorhanden ist. Während angenommen werden muss, dass beim menschlichen Diabetes eine stetige Neubildung desselben stattfindet, kann es sich bei dem Uebertragungsversuch nur um eine einmalige Einverleibung einer begrenzten Menge des Virus handeln, die voraussichtlich in kurzer Zeit wieder aus dem Körper ausgeschieden wird. Die zu gewärtigende Glykosurie kann also nur von kurzer Dauer sein, und es ist auch nicht zu erwarten, dass sie sehr hochgradig sein wird, falls die Substanz nicht ausserordentlich stark wirksam wäre, resp. in grösserer Menge eingeführt werden könnte.

Ich habe bereits in den Jahren 1887—1889 in Berlin das mittels Schröpfkopf entnommene Blut von ca. 12 Diabetikern verschiedenen Grades auf Thiere übertragen. Die Versuche

1) Zeitschr. für klin. Med. Bd. 6. S. 30.
2) Ebenda. S. 33 ff.

wurden von einem anderen Gesichtspunkte aus angestellt, nämlich um die etwaige Contagiosität des Diabetes zu erforschen (s. u.). Die übertragene Blutmenge war daher nur geringfügig, sie betrug in der Regel nur einige Cubikcentimeter, und es ist nicht zu verwundern, dass Glykosurie bei diesen Versuchen nicht eintrat. Aehnlich verhielt es sich mit der Punctionsflüssigkeit, die dem Ascites eines mittelschweren Diabetikers (s. u. S. 47) mit Nephritis und consecutiven Oedemen sowie Erguss in die Bauchhöhle entstammte und die ich einem Hunde subcutan einverleibte. Die Flüssigkeitsmenge (18 ccm) war zu gering, als dass dem negativen Ausfall des Versuchs irgendwelche Beweiskraft gegen meine Theorie zugemessen werden könnte.

Da die Entnahme von Blut aus dem lebenden Diabetiker naturgemäss äusserst beschränkt ist und da mir Leichenblut oder Organe von verstorbenen Diabetikern in letzter Zeit nicht zur Verfügung standen, so suchte ich in anderer Weise vorzugehen.

Ich wurde dabei von der Erwägung geleitet, dass das fragliche Agens möglicherweise im Urin der Diabetiker zur Ausscheidung gelangt. Wenn dies zutrifft, so kann man anstelle des Blutes den diabetischen Harn zum Uebertragungsversuch auf das Thier benutzen. Da das Material hierfür ja in überreichem Maasse zur Verfügung steht, so konnten die Versuche nach dieser Richtung in ausgedehnter Weise angestellt werden.

Die Untersuchung des Harns auf toxische Substanzen, deren Vorhandensein bereits früher angenommen und in Beziehung zur Urämie gebracht wurde, ist erst seit dem Jahre 1881 in systematischer Weise bearbeitet worden. Anfangs waren es besonders französische Autoren (Feltz und Ritter, Lépine und Aubert und in erster Linie Bouchard und dessen Schüler etc.), welche sich damit beschäftigten. Ihnen schlossen sich eine grosse Zahl anderer Fachgenossen an, und gegenwärtig liegt über diesen Gegenstand bereits eine ungemein grosse Literatur[1]) vor. Auf dieselbe hier auch nur oberflächlich einzugehen, würde ausserhalb des Rahmens vorliegender Arbeit liegen. Es genüge, darauf hinzuweisen, dass die betreffenden Untersuchungen in zwei

---

1) Vergl. Huppert u. Thomas, Analyse des Harns. 1890. S. 241 ff. und Albu, Ueber die Autointoxicationen etc. Berlin 1895. S. 141 ff.

Gruppen zerfallen, indem man theils die Vergiftungserscheinungen feststellte, welche sich nach der Injection von Harn bei den betreffenden Thieren zeigten, theils auf chemischem Wege toxische Substanzen aus dem Harn zu isoliren suchte. Die Untersuchungen beziehen sich auf den normalen Urin, welcher bekanntlich bei der Injection auch toxische Wirkung äussert, und auf die Urine bei den verschiedensten Krankheiten. Die Berechtigung, aus diesen Untersuchungen das Vorhandensein specifischer toxischer Substanzen in den betreffenden Harnen zu folgern, ist von verschiedenen Autoren [Albu (l. c.), Gumprecht[1]), Fr. Müller[2]) und Brieger[2]) u. A.] bestritten worden. Beck[3]) und besonders Hymans van den Bergh[4]), sowie ganz neuerdings Posner[5]) haben den directen Nachweis erbracht, dass jedenfalls ein grosser Theil der nach der Harninjection auftretenden Vergiftungserscheinungen auf physikalische Wirkungen, bedingt durch den osmotischen Spannungsunterschied zwischen Blut und Harn, zu beziehen ist. Damit ist aber natürlich noch nicht erwiesen, dass nicht trotzdem im Harn auch specifische toxische Substanzen enthalten sind. Die blosse Beobachtung freilich, dass sich allgemeine Krankheitserscheinungen an die Harninjection anschliessen, reicht für ihren Nachweis nicht aus.

Für den Diabetes mellitus liegt die Sache verhältnissmässig einfach. Denn wenn hier eine specifische Substanz von der von mir vorausgesetzten Wirkungsweise mit dem Harn ausgeschieden wird, so könnte ihre Gegenwart durch ein eindeutiges Symptom, nämlich die nach ihrer Einverleibung erfolgende Glykosurie, nachgewiesen werden.

## 2. Anordnung der Versuche.

Für den Nachweis der auf die Einverleibung des Harns zu beziehenden Zuckerausscheidung war eine scharfe Kritik dringend

1) Centralbl. f. innere Medicin. 1897. S. 569.

2) Vergl. das Referat von Fr. Müller und Brieger: „Ueber Autointoxicationen intestinalen Ursprungs“. Verhandl. des XVI. Congr. für innere Med. Wiesbaden. 1898. S. 149ff.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 71.

4) Zeitschr. f. klin. Med. 1898. Bd. 35. S. 53.

5) Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 4. S. 75.

geboten. Denn die Zahl der Momente, denen gegenüber der Organismus des Hundes mit Melliturie reagirt, ist ungemein gross.

Hier ist zunächst zu erwähnen die grosse Zahl wohlcharakterisirter chemischer Verbindungen: Phloridzin, Kohlenoxyd, Säuren verschiedener Art, Curare, Amylnitrit, Methyldelphinin, Strychnin, Morphium, Chloroform, Aether, Cyankali, Chloralhydrat, Chloralamid, Nitrobenzol, Nitrotoluol, Orthonitrophenylpropiolsäure, Uransalze, Coffeinpräparate (spec. Diuretin), Sublimat. Diese Verbindungen mussten insofern wohl berücksichtigt werden, als die Versuchsperson nicht eine derselben vorher etwa als Medicament eingenommen haben durfte.

Von besonderer Wichtigkeit war die Ernährung der Hunde. Zunächst durften dieselben sich nicht im Hungerzustande befinden. Denn Hofmeister[1]) hat gefunden, dass der Hund durch mehrtägige vollständige oder nahezu vollständige Nahrungsentziehung diabetisch gemacht werden kann.

Um den Einfluss des Milchzuckers auszuschalten, der verhältnissmässig leicht vom Hunde ausgeschieden wird, wurde er resp. die Milch von der Nahrung völlig ferngehalten.

Soweit es angängig war, wurde die Ernährung während der ganzen Versuchszeit möglichst gleichmässig gehalten. Während einiger Versuche erhielten die Hunde nur Fleisch, während anderer nur Hundekuchen mit Wasser, während wieder anderer gemischte Kost (ohne Milch).

Die von Böhm und Hoffmann bei Katzen beobachtete Fesselungsglykosurie konnte, abgesehen davon, dass sie nur bei Katzen beobachtet worden ist, bei meinen Versuchen nicht in Frage kommen, ebensowenig die nach starken mechanischen Insulten oder operativen Eingriffen constatirte Zuckerausscheidung, weil die benutzen Hunde während der Einverleibung der erforderlichen Flüssigkeit einfach vom Diener auf dem Schosse gehalten wurden und sich hierbei entweder garnicht oder nur wenig sträubten.

Es muss ferner darauf hingewiesen werden, dass von Külz[2]), Küntzel[2]) und Kessler[2]) nach der Einspritzung von kohlen-,

---

1) Citirt nach Naunyn, l. c. S. 37.

2) Citirt nach P. F. Richter, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. Bd. 35. S. 478.

phosphor- und schwefelsaurem Natron Zuckerausscheidung beobachtet worden ist. Es ist daher nicht auffallend, dass dies, wie ich gefunden habe, auch nach subcutaner Injection von sehr viel concentrirtem normalem Harn eintreten kann (s. u.).

Aus dem Gesagten geht hervor, dass genaue Controlversuche (s. u.) bei den einzelnen Versuchsreihen dringend geboten waren.

Die Art der Einverleibung des diabetischen Urins resp. der daraus bereiteten Extracte (s. u.) geschah Anfangs einfach durch die Schlundsonde per os. Es machten sich aber bei dieser Anordnung mancherlei Missstände bemerkbar. Diese rührten daher, dass bei der Einverleibung vom Magen aus ganz kolossale Urinmengen zur Erzeugung einer Glykosurie erforderlich waren. Die Aufnahmefähigkeit der Hunde für derartige Mengen ist aber natürlich eine begrenzte. Sie reagirten infolgedessen häufig mit Erbrechen, so dass eine genaue Dosirung der einverleibten Urinmenge dann unmöglich wurde. Ich wandte deshalb später ausschliesslich die subcutane Injection an. Der diabetische Urin oder dessen Extract wurde stets, um die Injection schmerzlos zu machen, mit Natronlauge neutralisirt. Bei der subcutanen Injection wurde stets die gleiche Flüssigkeitsmenge, nämlich 50 ccm einverleibt. Dies bezieht sich auf alle Versuche, selbstverständlich auch die Controlversuche.

Als Injectionsstelle wurden die Bauchdecken des Thieres benutzt, weil hier die Körperwandung sich am nachgiebigsten erweist und so die Injection reichlicherer Flüssigkeitsmengen am leichtesten gestattet. Um diese möglichst unschädlich zu machen und die Resorption der injicirten Flüssigkeit zu befördern, ist es zweckmässig, während und nach der Injection die betreffende Stelle zu massiren. Anderenfalls kann es vorkommen, dass, offenbar durch Stagnation der injicirten Flüssigkeit und Infection von Aussen, Abscedirung der Injectionsstelle eintritt.

Ich erwähne noch, dass ich nicht immer mit Sicherheit constatiren konnte, ob nicht etwa ein Theil der injicirten Flüssigkeit, statt in die Bauchdecken, in die Peritonealhöhle gelangte. Sicherlich ist dies aber nur ganz ausnahmsweise passirt und kommt für die Würdigung der Versuchsresultate wohl nicht wesentlich in Frage.

Was die Untersuchung des Hundeharns auf Zucker

betrifft, so wurde als erstes immer die Reductionsprobe mit Nylander'schem Reagenz vorgenommen, welche bei nur kleinen Zuckermengen entschieden brauchbarer als die Trommer'sche Probe ist. Positiver Ausfall der Reaction wurde nur dann notirt, wenn sich das Reactionsgemenge beim Kochen (event. 2 Minuten lang) schwarz färbte. Blosse Braunfärbung wurde als zweifelhafter Ausfall der Reaction betrachtet. Bei positivem Ausfall dieser Probe wurde dann noch die Trommer'sche ausgeführt.

War hierdurch eine abnorm starke Reductionsfähigkeit des Urins constatirt, so wurde weiter die Gährungsprobe, die Phenylhydrazinprobe und in der Regel die quantitative Bestimmung durch Polarisation und Titrirung mit Fehling'scher Lösung vorgenommen.

Als ausschlaggebend für das Vorhandensein von Dextrose wurde der positive Ausfall der Gährungsprobe angesehen. Selbstverständlich wurde sie stets mit den üblichen Controlproben angestellt.

Die Phenylhydrazinprobe wurde in der Regel mit der freien Base, Essigsäure und NaCl angestellt. Als positiven Ausfall betrachtete ich den Nachweis deutlicher nadelförmiger Krystalle. Zuweilen wurde auch eine Isolirung und Schmelzpunktbestimmung derselben vorgenommen. Die Bedeutung der Phenylhydrazinprobe ist, wenigstens für den Hundeharn, entschieden geringer als die der Gährungsprobe. Das gilt zunächst für den Fall, dass sie negativ ausfällt, d. h., dass man nicht einen krystallinischen, sondern einen amorphen Niederschlag erhält. Ich habe dieses Verhalten wiederholt constatirt, trotzdem ausgesprochene Gährungsfähigkeit des Harns mit Hefe nachweisbar war.

Durch die interessanten Untersuchungen von P. Mayer[1]) ist aber auch festgestellt, dass der positive Ausfall der Reaction selbst bei Isolirung eines bei 200—215° schmelzenden krystallinischen Osazons nicht ohne weiteres das Vorhandensein von Dextrose beweist, da aus der Glykuronsäure resp. deren Verbindungen sich ein Osazon aus dem Harn darstellen lässt,

1) Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 1. S. 5 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. Bd. 29. S. 59.

welches in seinen Eigenschaften anscheinend völlig dem Glucosazon entspricht.

Die Titrirung mit Fehling'scher Lösung wurde bei geringer Reductionsfähigkeit nach der Methode von Flückiger ausgeführt. Die Bestimmung der Dextrose durch den Polarisationsapparat war z. Th. mit grossen Schwierigkeiten verknüpft. Es hängt dies zusammen mit dem Verhalten des Hundeharns, der schon normalerweise viel stärker links dreht als der des Menschen, worauf bereits Külz[1]) aufmerksam gemacht hat. Werthe bis zu —0,7, auf Proc. Traubenzucker berechnet, habe ich wiederholt im normalen Harn beobachtet. Die Gegenwart kleiner Mengen von Dextrose kann durch dies Verhalten des Urins natürlich völlig verdeckt werden.

Die Versuche lassen sich eintheilen in solche, bei denen der diabetische Urin oder dessen Extract mit darin enthaltenem oder zugefügtem Traubenzucker und in solche, bei denen er zuckerfrei den Thieren einverleibt wurde.

## A. Versuche mit zuckerhaltigem diabetischem Urin.

Bei diesen Versuchen wurde der Urin sowie der Zucker theils per os, theils subcutan applicirt. Der Zucker entstammte in einem Theil der Versuche dem diabetischen Harn, in einem anderen Theil wurde künstlicher Traubenzucker zugesetzt oder dieser, wenn der diabetische Urin zuckerfrei war, allein mit dem Urin angewandt. Die Controlle wurde in der Weise ausgeführt, dass ich den Hunden vor und meist auch nach dem eigentlichen Versuch eine grössere oder die gleiche Menge Traubenzucker einverleibte wie beim Versuch. Meist geschah dies zu wiederholten Malen. Die mit dem diabetischen Urin einverleibte Zuckermenge wurde selbstverständlich immer und zwar meist erheblich niedriger gehalten als der Assimilationsgrenze des Hundes für Traubenzucker entsprach.

Ausserdem erhielten die Hunde vor oder nach, meist vor und nach, der Einverleibung des diabetischen Urins eine ent-

1) Zeitschr. für Biologie. Bd. 23.

sprechende Menge normalen Urins, die in derselben Weise vorbereitet war wie der erstere. Um die Controlle möglichst gleichmässig zu gestalten, habe ich meist im diabetischen und normalen Urin den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt und bei dem Controlversuch soviel normalen Urin injicirt, dass dessen Stickstoffmenge ebenso gross wie die des diabetischen Urins war. Dass diese Controlle nicht völlig einwandsfrei ist, wird weiter unten besprochen werden.

a) Versuche mit nur eingedampftem und neutralisirtem Urin.

Da die zur Einverleibung erforderliche Urinmenge meist sehr gross war, so wurde der Urin in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vorher concentrirt. Dies geschah durch Einengung auf dem Wasserbade im luftverdünnten Raum. In der Regel wurde hierdurch eine derartige Concentration des Urins bewirkt, dass der Destillationsrückstand den zehnten Theil des ursprünglichen Urinvolumens einnahm. Es schied sich hierbei ein beträchtliches Sediment ab, welches vorwiegend aus Uraten bestand. Beim Stehen sank dieses zu Boden, so dass die fast klare darüberstehende Flüssigkeit mittelst der Pipette abgehoben resp. filtrirt werden konnte.

Von diesem Extract wurde nun eine bestimmte Menge abgemessen und entweder nach Zufügung einer bestimmten Menge Traubenzucker oder auch ohne dies zur subcutanen Injection verwandt. Vorher neutralisirte ich sie genau mit Natronlauge. Hierdurch wurden die Einspritzungen fast schmerzlos.

b) Versuche, bei denen eine Isolirung des wirksamen Princips angestrebt wurde.

Ich gewann allmälig den Eindruck, dass der Harnstoff die zu erzeugende Mellituric beeinträchtige. Ich schloss dies daraus, dass in mehreren Fällen die Hunde keinen Zucker im Urin ausschieden, wenn sie eine Traubenzuckermenge, die oberhalb ihrer Assimilationsgrenze lag, nicht allein in Wasser gelöst, sondern zugleich mit normalem Urin erhielten. Dass der Harnstoff des Urins die Veranlassung für dies Verhalten war, ergab sich daraus, dass auch bei gleichzeitiger Einverleibung von Harnstoff

mit einer Traubenzuckermenge, die allein Melliturie erzeugte, von dem Versuchsthier zuckerfreier Urin entleert wurde[1]).

In einer Anzahl von Versuchen suchte ich daher den Harnstoff aus dem Urin, wenigstens zum grossen Theil, zu entfernen. Zu dem Zwecke wurde der Urin in der vorher beschriebenen Weise im luftverdünntem Raum stark eingeengt. Nach dem Abkühlen und Absetzen der Urate versetzte ich die klare Flüssigkeit mit einer concentrirten wässerigen Lösung von Oxalsäure und liess diese Mischung bis zum folgenden Tage im Eisschrank stehen. Es schied sich dann ein grosser Theil des Harnstoffs als oxalsaurer Harnstoff ab. Von diesem wurde abfiltrirt und das klare Filtrat mit pulverisirtem $CaCO_3$ versetzt behufs Ausfällung der überschüssigen Oxalsäure. Die von den Kalksalzen abfiltrirte Oxalsäure und möglichst von Harnstoff befreite neutral reagirende Flüssigkeit wurde dann zur subcutanen Injection benutzt.

In einigen Versuchen wurde das wirksame Princip noch von anderweitigen Bestandtheilen des diabetischen Urins befreit. Ich versetzte zu dem Zweck den im Vacuum eingeengten Harn mit einer grossen Menge absoluten Alkohols, filtrirte von dem dabei entstehenden Niederschlag ab, entfernte aus dem Filtrat den Alkohol durch Destillation im luftverdünnten Raum, nahm den Rückstand mit wenig Wasser auf und behandelte diesen mit Oxalsäure und $CaCO_3$ wie vorher beschrieben. Wenn der Urin stark zuckerhaltig war, so trat durch die Alkoholfällung offenbar ein beträchtlicher Verlust der in Alkohol löslichen Bestandtheile ein. Denn der in Syrupform niedergeschlagene Traubenzucker schloss einen grossen Theil derselben ein, so dass er der lösenden Wirkung des Alkohols entging.

Ich habe in letzter Zeit noch weitere Isolirung des toxischen Agens versucht. Zu dem Zweck fällte ich den Urin resp. dessen alkoholisches Extract successive mit Bleizucker, Bleiessig und Ammoniak und zerlegte die Niederschläge und das letzte Filtrat mit Oxalsäure oder Schwefelwasserstoff, um das Blei zu

---

1) Die Beobachtung von P. F. Richter (l. c. S. 40), der bei der Einverleibung von Harnstoff unter 12 Versuchen zweimal stärkere Reductionsfähigkeit (Zucker?) des Urins constatirte, widerspricht dem nicht, da es sich dabei um intravenöse Einverleibung handelte.

entfernen, und verwandte die so präparirten und mit $CaCO_3$ behandelten Flüssigkeiten zur subcutanen Injection. Diese letzteren Versuche haben bisher noch zu keinem befriedigenden Resultate geführt, wesshalb ich ihre Mittheilung unterlasse.

B. Versuche mit zuckerfreiem diabetischem Urin.

Wenn auch die Versuche mit zuckerhaltigem Harn durch die ihnen genau angepassten Controlversuche hinlänglich beweisend waren, so war es doch sehr erwünscht, zu versuchen, ob nicht die Einverleibung des diabetischen zuckerfreien Urins allein ausreichte, um beim Hunde Glykosurie zu erzeugen.

Ich habe auch meine ersten Versuche vor zwei Jahren gleich in dieser Weise begonnen. Der diabetische Urin wurde hierbei durch Vergährung zuckerfrei gemacht. Nachdem ich aber die Melliturie erzeugende Wirkung einer durch Vergährung einer wässrigen Traubenzuckerlösung entstandenen Flüssigkeit kennen gelernt hatte (s. u.), glaubte ich auf diese Versuche keinen entscheidenden Werth legen zu dürfen. In der Folge habe ich jedoch constatirt (s. u.), dass die Producte der Hefegährung nur dann Melliturie erzeugen, wenn sie gleichzeitig mit einer Zuckerart dem Hunde einverleibt werden oder wenn die Menge der injicirten vergohrenen Flüssigkeit ausserordentlich gross ist.

Ich habe desshalb in letzter Zeit die Versuche mit vergohrenem diabetischem Urin wieder aufgenommen. Zur Controle erhielten die Hunde vor und nach resp. vor oder nach der Einverleibung des diabetischen Urins eine vergohrene Traubenzuckerlösung, deren Traubenzucker vor der Hefegährung in einer entsprechenden Menge Wasser oder normalen Urins aufgelöst worden war.

Der vergohrene diabetische Urin wurde ebenso, wie der nicht vergohrene, im luftverdünnten Raum eingeengt und durch NaOH neutralisirt.

## 3. Krankengeschichten der für die Versuche benutzten Diabetiker.

1. Frau Ha., 41 J. alt. Mittelschwerer Fall. Der Diabetes wurde im Jahre 1898 constatirt. Pat. leidet seit mehreren Jahren an starkem

Pruritus genit., Schlaflosigkeit und nervöser Ueberreizbarkeit. Sie kommt am 30. Januar 1899 in meine Behandlung. 24stündige Urinmenge bei gemischter Diät 3900 cbm (spec. Gew. 1041), enthält 7,0 pCt. Zucker. Eisenchloridreaction negativ. Bei strenger Diät verhält sich der Urin folgendermassen.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 31. Jan. | 24stünd. Menge | 2050 ccm | mit 4,3 pCt. Zucker, | |
| 1. Febr. | " " | 1400 " | " 1,9 " " | |
| 2. " | " " | 1400 " | " 1,3 " " | |
| 3. " | " " | 1250 " | " 1,3 " " | |
| 4. " | " " | 1550 " | " 0,9 " " | |
| 6. " | " " | 1350 " | " 0,3 " " | Gerhardt's Reaction positiv. |
| 7. " | " " | 1650 " | " Spuren " | Gerhardt's Reac- sehr stark. |
| 8. " | " " | 1450 " | " 0 " " | Gerhardt's Reac- sehr stark. |

Erhält hierauf täglich Zulage von 30 g Brod.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9. Febr. | 24stünd. Menge | 2000 ccm | mit 0 pCt. Zucker, | Gerhardt's React. ganz schwach. |
| 10. " | " " | 1400 " | " 0,3 " " | Gerhardt's Reaction negativ. |

Erhält hierauf täglich 60 g Brod.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 11. Febr. | 24stünd. Menge | 1400 ccm | mit 1,8 pCt. Zucker, | Gerhardt's Reaction negativ. |

Die Pat. wurde dann nach Hause entlassen.

Am 16. Juni kam sie wieder auf einige Tage in meine Behandlung. Die 24stündige Urinmenge betrug bei mässiger Abstinenz von Kohlehydraten 1500 ccm mit 0,5 pCt. Zucker. Nach strenger Diät betrug die Urinmenge 1400 ccm und war zuckerfrei. Gerhardt'sche Reaction fiel negativ aus.

Am 14. Oct. betrug die 24stündige Urinmenge 1850 cbm mit 2,4 pCt. Zucker. Nach 3tägiger strenger Diät sank der Zuckergehalt auf 0,3 pCt.

Der mir am 2. Nov. zugesandte Urin (24stündige Menge 1600 ccm) enthielt wieder 1,7 pCt. Zucker.

2. Ge., 67 J. alt. Mittelschwerer Fall, der schweren Form zuneigend. Der Diabetes ist bei ihm vor ca. 6 Jahren constatirt. Während bei ihm selbst keine hereditäre Belastung vorliegt, ist in der Familie seiner Frau, die selbst nicht diabetisch ist, die Zuckerkrankheit sehr verbreitet. Die Mutter derselben, welche jahrelang bis zu ihrem Tode im Hause des Pat. lebte, ging an einem schweren Diabetes zu Grunde. Ende März 1898, wo Pat. in meine Behandlung kam, betrug die 24st. Urinmenge 2500 cm mit 4,9 pCt. Zucker. Anfang April stellte sich eine Entzündung der Zehen des rechten Fusses ein, die oberflächlich gangränescirenden Charakter annahm. Der Zustand besserte sich aber und ging nach mehreren Wochen

in Heilung über. Die strenge antidiabetische Diät, welche dem Pat. verordnet wurde, führte er nur unvollkommen durch. Der Zucker schwand niemals aus dem Urin. Der niedrigste Procentgehalt war 1,3, der höchste 5,5. Die niedrigste in 24 Stunden ausgeschiedene Zuckermenge 30 g, die höchste 135 g. Die 24 stündige Urinmenge schwankte zwischen 1500 und 2500 ccm. Längere Zeit gab der Urin starke Eisenchloridreaction, die im Mai verschwand. Der Pat. kam dann aus meiner Behandlung und ist, wie ich erfahren habe, im März 1899 im Coma gestorben. Zur Uebertragung auf den Hund wurde der Urin vom 1. April benutzt, der 5 pCt. Zucker enthielt und Eisenchloridreaction gab.

3. Li., 41 J. alt, Beamter. Mittelschwerer Fall. Diabetes seit ca. 3 Jahren constatirt. Im vorigen Jahre gesellten sich die Erscheinungen einer chronischen parenchymatösen Nephritis hinzu. Pat. hat hochgradige Oedeme besonders an den unteren Extremitäten, die in grosser Ausdehnung aufgebrochen und exulcerirt sind. Doch befinden sich die Ulcerationen gegenwärtig in Heilung. Es besteht mässiger Ascites.

Der am 8. Juli 1899 untersuchte Urin ist trübe und stark eiweisshaltig. Im Sediment Leukocyten und granulirte Cylinder. 24 stündige Menge 800 cbm mit 4,3 pCt. Zucker. Gerhardt'sche Reaction negativ. Kohlehydrate werden in mässigen Mengen in der Nahrung aufgenommen.

Die 24 stündige Urinmenge schwankt in den folgenden 2 Wochen von 800—1550 cbm, der Zuckergehalt von 4,6—2,7, die in 24 Stunden ausgeschiedene Zuckermenge von 32—60 g. Eisenchloridreaction stets negativ.

Wenn der Pat. auch, in Folge der gleichzeitigen Nephritis, sich in einem sehr elenden Zustand befand, so muss man den Diabetes doch wohl der mittelschweren Form zuzählen.

4. Wi., 61 J. alt, Beamter, kam zuerst am 5. Oct. 97 in meine Behandlung. Seit längerer Zeit bestanden damals Schmerzen im Rücken und den Beinen, seit 14 Tagen auch in der Brust. Viel Durst und Urin. Hautjucken. Längere Zeit besteht Kurzathmigkeit. Pat. ist zum 4. Mal verheirathet. Die zweite Frau starb an schwerem Diabetes.

Brennnesselgefühl in den Fingern. Patellarreflexe fehlen.

Diagnose: Ausser Diabetes Adipositas und Bronchitis.

Die 24stündige Urinmenge beträgt 2500 ccm mit 4 pCt. Zucker. Kein Eiweiss.

Am 9. Juni 99. 24st. Urinmenge 2500 ccm mit 4 pCt. Z.

12. Juni 99. Nach kohlehydratfreier Diät ist der Urin zuckerfrei.

26. Juni 99. Pat. hat wieder verhältnissmässig viel Kohlehydrate genossen. Urin enthält 0,6 pCt. Zucker.

4. Jan. 1900. Der Urin ist zuckerfrei.

5. Bö. 46 J. alt, Gastwirth. Leichter Fall. Der Pat. kommt am 22. März 99 in meine Behandlung. Krankheit hat unbemerkt angefangen. Pat. ist wohlgenährt, zur Adipositas neigend. Keine besonderen Beschwerden. 24ständ. Urinmenge $3^1/_4$ l mit 3,5 pCt. Zucker. Nach kohlehydrat-

freier Diät beträgt die 24stünd. Urinmenge am 24. März $2^3/_4$ l mit 1,5 pCt. Zucker. Am 3. Mai, wo ich den Pat. zuletzt sah, war der Urin zuckerfrei.

6. Frau Bu. Mittelschwerer Fall? Diese Pat. habe ich selbst nicht gesehen. Es stand mir nur einmal (22. Aug. 99) durch das Entgegenkommen des Herrn Dr. Weidenbaum in Neuenahr eine Urinmenge von 535 cbm mit 2,5 pCt. Zucker zur Verfügung. Ausserdem war der trübe Urin deutlich eiweisshaltig. Im Sediment waren deutliche granulirte Cylinder nachweisbar. Nach den Angaben des Herrn Dr. Weidenbaum, die ich erst kürzlich erhalten habe, ist der Fall wohl als mittelschwer zu betrachten, nicht wie ich in meiner vorläufigen Mittheilung (Deutsch. med Wochenschr. 1899, No. 43) anführte, als leicht.

7. Frau Flo. 51 J. alt. Mittelschwerer Fall. Pat. hat früher viel an Magenschmerzen gelitten (anscheinend Ulcus). Seit Juni 1898 vermehrter Durst und Urin. Die Pat., die im vorigen Jahr noch wohlgenährt war, hat im Laufe des letzten Jahres beträchtlich an Körpergewicht abgenommen. Der Zuckergehalt der 3 l betragenden Urinmenge betrug am 24. Nov. 99 6,88 pCt. (Pol.) resp. 7,5 pCt. (Fehling). Auch in der Folge ergab die Polarisation stets niedrigere Werthe als die Titrirung. Die Zuckermenge nahm nur wenig ab, trotz der Verordnung von kohlehydratfreier Diät, die aber offenbar nicht strenge befolgt wurde. Eisenchloridreaction stets negativ, ebenso die Proben auf Eiweiss.

8. Kau, 49 Jahre alt, Viehhändler; schwerer Fall. Vor $3^1/_2$ Jahren wurde Diabetes mellitus constatirt. Der Patient klagte damals über Müdigkeit, starken Durst und viel Urin. Diese Beschwerden traten ziemlich plötzlich auf. Keine vorherige Krankheit, keine Gemüthsbewegungen. In der Ascendenz kein Diabetes. Ein Vetter ist seit einem Jahr, der Vater der Frau, welche selbst gesund ist, schon seit längerer Zeit diabetisch.

Der Patient, den ich am 27. Nov. 1899 zuerst sah, ist in der letzten Zeit sehr heruntergekommen. Er macht einen schwerkranken Eindruck, ist stark abgemagert und kann sich nur mit Mühe auf den Beinen halten. Patellarreflexe fehlen. Benommenheit, Schwindelgefühl. Diese Erscheinungen nahmen in der Folge, wo ich den Patienten wiederholt sah, noch erheblich zu. Am 28. Dec. trat unter comatösen Erscheinungen der Exitus ein. Die Section wurde nicht gestattet.

Die 24stündige Urinmenge, welche im Verlaufe des Monats 8 mal untersucht wurde, schwankte zwischen 2000—3150 ccm. Der Procentgehalt an Zucker zwischen 1,9 pCt. bis 4,5 pCt. mittels Polarisation und zwischen 2,8—6 pCt. mittels Fehling'scher Lösung bestimmt. Bei Bestimmung der Zuckermenge wurde durch die Polarisation stets ein erheblich niedrigerer Werth (0,9—1,65 pCt.) gefunden als durch die Fehling'sche Methode. Die in 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckermengen betrugen in min. (trotz strenger Diät) 75,6 g, in max. 189 g. Die Gerhardt'sche Eisenchloridreaction war stets ausserordentlich stark positiv. Eiweiss war niemals nachweisbar.

9. Tra. 37 J. alt, Landmann. Schwerer Fall. Pat. ist verheirathet. Ein Bruder leidet ebenfalls an Diabetes. Der Sohn des Bruders seiner Mutter ist an Diabetes gestorben. Er bezieht die Entstehung der Krankheit darauf, dass er vor $3 \frac{1}{2}$ Jahren, nachdem er bei der Löschung eines grossen Feuers geholfen, durch starken Regen sehr nass geworden sei. Ein halbes Jahr darauf haben sich aber erst die Anfangssymptome der Krankheit gezeigt. Mittlerweile ist Pat. sehr abgemagert, in letzter Zeit haben sich die Zähne gelockert.

18. Dec. 99. Bei gemischter Diät beträgt die 24stünd. Urinmenge 5 l. Die Polaris. ergiebt 6,4 pCt., die Titrirung nach Fehling 7,8 pCt. Zucker. Eisenchlorid- und Eiweissreaction negativ.

2. Jan. 1900. Trotz der Anordnung kohlehydratfreier Diät beträgt der Zuckergehalt noch 7 pCt. Eisenchloridreaction ganz schwach angedeutet. Eiweiss fehlt.

10. Schm. 12 J. alt. Mittelschwerer Fall. Grossonkel und Grosstante, sowie 3 Vettern mütterlicherseits waren diabetisch. Der Grossonkel wohnte bis zu seinem Tode (1897) 6 Jahre lang in derselben Wohnung wie Schm. Der Pat. wurde im Dec. 1899 zuerst auf seine Krankheit aufmerksam durch die klebrige Beschaffenheit seines Urins. Seit über einem Jahr vermehrter Durst und Heisshunger. Der Pat. zeigt am ganzen Körper hochgradige Ichthyosis mit theilweise melanotischer Verfärbung.

Die 24stünd. Urinmenge beträgt bei gemischter Diät am 13. Januar 1670 ccm mit 2,3 pCt. Zucker. Gerhardt's Reaction schwach. Vom 14. Jan. an strenge Diät. Am 16. Jan. 24stünd. Urinmenge 1870 ccm (Fehl. 1,47, Pol. 1,17 pCt. Zucker). Gerhardt's Reaction stark. Am 18. Jan. 1530 ccm Urin zuckerfrei. Gerhardt's Reaction stark. Tägliche Zulage von 30 g Kohlehydrat. Danach erscheint wieder etwas Zucker im Urin. Die Eisenchloridreaction bleibt bestehen.

## 4. Mittheilung der Versuchsprotocolle.

Der besseren Uebersichtlichkeit wegen theile ich meine Versuchsprotocolle in Tabellenform mit. Sie sind in 17 Tabellen geordnet entsprechend der Zahl der zu den Versuchen benutzten Hunde. Im Anschluss hieran folgt (S. 64) eine tabellarische Zusammenstellung der Versuchsresultate, in denen die Menge des injicirten diabetischen Urins resp. dessen Extractes auf 1 kg Thier, sowie die Menge des nach der Injection ausgeschiedenen Zuckers mitgetheilt ist. In dieser Zusammenstellung, bei der nur die Versuche mit subcutaner Injection berücksichtigt sind, sind die Resultate nach den einzelnen Patienten geordnet.

I. Versuchs
Schwarzer Pudel

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g. | Harn in cbm. | Reaction des danach: Reductionsprobe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 26. 1. 99 | 20 per os | 0 | — | | |
| 28. 1. 99 | 20 „ „ | 0 | — | | |
| 29. 1. 99 | 25 „ „ | 0 | — | | |
| 30. 1. 99 | 25 „ „ | 350 diab. Ha. per os | — | | |
| 31. 1. 99 | 30 „ „ | 690 do. | — | | |
| 1. 2. 99 | 30 „ „ | 690 do. | ? | | |
| 2. 2. 99 | 30 „ „ | 1000 do. | — | | |
| 7. 2. 99 | 25 „ „ | 1459 do. | + | + Das ganze Röhrch. mit $CO_2$ gefüllt. | + |
| 8. 2. 99 | 0 | 0 | + | | |
| 9. 2. 99 | 25 per os | 0 | + | + | + |
| 10. 2. 99 | 0 | 0 | + | | |
| 12. 2. 99 | 20 per os | 0 | — | | |
| 13. 2. 99 | 20 „ „ | 0 | — | | |
| 17. 2. 99 | 16,5 „ „ | Alkohol. Extract von 2 l diab. Ha. per os | ? | | |
| 18. 2. 99 | 20 „ „ | 2 l norm. per os | — | | |
| 22. 2. 99 | 20 „ „ | 1130 diab. Ha., per os | + | ? | + |
| 23. 2. 99 | 0 | 0 | + | | |
| 26. 2. 99 | 20 per os | 0 | — | | |
| 27. 2. 99 | 20 „ „ | 1200 norm., auf 97 eingedampft. per os | — | | |
| 28. 2. 99 | 20 „ „ | 1160 diab. Ha., per os | + | | |
| 1. 3. 99 | 20 „ „ | 0 | — | | |
| 5. 3. 99 | 30 „ „ | 0 | — | | |

II. Versuchs
Schwarzer Pintscher

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in cbm. | Reductionsprobe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 31. 1. 99 | 10 per os | 0 | ? | | |
| 2. 2. 99 | 8 „ „ | 0 | — | | |
| 4. 2. 99 | 7 „ „ | 160 diab. Ha., per os | ? | | |
| 5. 2. 99 | 6 „ „ | 304 do. | — | | |
| 7. 2. 99 | 7 „ „ | 0 | — | | |
| 8. 2. 99 | 6 „ „ | 500 diab. Ha., per os | + | | |
| 18. 2. 99 | 6 „ „ | 600 normal, per os | — | | |
| 3. 3. 99 | 8 „ „ | 200 do. | — | | |
| 4. 3. 99 | 12 „ „ | 200 do. | — | | |
| 5. 3. 99 | 12 „ „ | 200 diab. Ha., per os | + | | |

ihe.
örpergewicht 14 kg.

| entleerten Urins. Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
| --- | --- |
| 'ehl. = 1,33 pCt. Z.<br>'ol. = +1,00 „ „<br>ähr.= 2,06 „ „<br>Urinmenge 600 cbm | Der diab. Harn Ha. war einged. auf 333 cbm.<br>Das spec. Gewicht des Hundeharns (600 cbm) betrug vor der Gährung 1041, nach der Gährung 1031,5. Aus der Differenz (9,5) ergiebt sich 2,06 pCt. Zucker. Es sind also ausgeschieden 12,36 g. |
| 'ehl. = 3.00 pCt. Z. | |
| 'ehl. = 0,35 „ „<br>Urinmenge 320 cbm | Die Gährungsprobe giebt keine sichtbare $CO_2$, aber der vergohrene Harn reducirt nicht mehr. |
| | Der diab. Harn war auf 168 cbm eingedampft.<br>Der Hund erbricht einen grossen Theil der Flüssigkeit. |

ihe.
örpergewicht 4,5 kg.

| | |
| --- | --- |
| | Nylander's Reagenz wird gebräunt. |
| | Grosser Theil der eingelaufenen Flüssigkeit erbrochen. Die Zuckerreaction in dem danach entleerten Urin ist nur schwach aber deutlich. |
| | Zuckerreaction schwach aber deutlich. |

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g. | Der Hund erhält: Harn in ccm. | Reaction des danach Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 20. 3. 99 | 9 per os und 0,99 subcutan | 150 diab. Ha., subcutan | + | + | + |
| 21. 3. 99 | do. | 200 normal subcutan | + | — | ? |

III. Versuchs-

Grauer Pintscher:

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in ccm. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 30. 1. 1899 | 6 per os | 0 | — | | |
| 31. 1. „ | 6 per os | 85,5 diab. Ha., per os | + | ? | + |
| 1. 2. „ | 6 per os | 85,5 diab. Ha., per os | + | ? | + |
| 3. 2. „ | 6 per os | 150 normal, per os | — | | |
| 4. 2. „ | 6 per os | 85,5 diab. Ha., per os | + | | |
| 5. 2. „ | 1,35 per os | 150 diab. Ha., per os | — | | |
| 6. 2. „ | 5 per os | 0 | — | | |
| 7. 2. „ | 5 per os | 115 diab. Ha., per os | — | | |
| 8. 2. „ | 4,75 per os | 250 diab. Ha., per os | + | ? | — |
| 9.—17. 2. „ | 0 | 0 | + | | |
| 21. 2. „ | 4 per os | 250 normal, per os | — | | |
| 22. 2. „ | 4 per os | 222 diab. Ha., per os | + | — | + |
| 23. 2. „ | 1 per os | 333 diab. Ha., per os | + | + | |
| 24.—25. „ | 0 | 0 | + | | |
| 26. 2. „ | 4 per os | 0 | — | | |
| 27. 2. „ | 4 per os | 300 normal, per os | — | | |
| 28. 2. „ | 4 per os | 300 diab. Ha., per os | — | | |
| 1. 3. „ | 4,06 per os | 300 diab. Ha., per os | schw.+ | | |
| 3. 3. „ | 4,5 per os | 300 normal, per os | — | | |
| 4. 3. „ | 10 per os | 300 normal, per os | — | | |
| 5. 5. „ | 10 per os | 300 diab. Ha., per os | — | | |
| 21. 3. „ | 5 per os und 0,66 subcutan | 100 diab. Ha. subcutan | + | ? | + |
| 5. 5. „ | 9 per os und 0,99 subcutan | 150 diab. Ha., subcutan | + | | |
| 9. 5. „ | 5 per os | 100 diab. Bö., subcutan | — | | |
| 2. 6. „ | 2,1 per os | 140 diab. Bö., subcutan | — | | |

| entleerten Urins. Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|
| 'ehl. = 3,9 pCt. Z.<br>'ol. = +3,5 „ „<br>Urinmenge 100 ccm | Der diab. Urin war nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Er enthielt 2,25 g Harnstoff.<br>Der normale Harn enthielt genau so viel Harnstoff (2,25 g) wie der diabetische vom Tage vorher. |
| ihe. | |
| rpergewicht 2,5 kg. | |
| — | — |
| ehling = 0,33 pCt. Z.<br>l. = +0,3 pCt. Zucker | Mit Hefe entsteht keine sichtbare $CO_2$-Entwickelung (vielleicht wegen der alkalischen Reaction des Urins). Der vergohrene Urin zeigt aber keine Reduction mehr. |
| hl. = 0,5 pCt. Zucker<br>l. = +0,1 pCt. Zucker | Der diabetische Harn enthielt 0,75 g Zucker. Dazu wurden noch 4 g Traubenzucker gefügt.<br>Mit Hefe tritt keine $CO_2$-Entwicklung auf. Der vergohrene Harn reducirt aber nicht mehr.<br>Der Urin ist auffallender Weise auch noch die folgenden Tage deutlich zuckerhaltig, ohne dass weitere Maassnahmen getroffen waren. Am 17. Februar erhält der Hund 15 g Harnstoff. Erst danach wird der Urin zuckerfrei. |
| | — |
| hl. = 1,2 pCt. Zucker<br>'ol. = — 0,4 pCt. Z. | Die entleerte Urinmenge betrug 80 ccm. |
| | — |
| | Erst am 26. Februar ist der Urin zuckerfrei. |
| | Der diabetische Harn war auf 10 ccm einged. und neutralisirt mit NaOH. Bei der Gährungsprobe entsteht keine sichtbare $CO_2$, doch reducirt der vergohrene Harn nicht mehr.<br>Der auf 15 ccm eingedämpfte Harn war nur mit NaOH neutralisirt.<br>Körpergewicht des Hundes 3,3 kg.<br>Der diab. Harn war nur einged. und mit NaOH neutralisirt.<br>ebenso. |

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker g | Harn ccm | Reaction des danach Reductions-proben | Gährungs-proben | Phenyl-hydrazin |
|---|---|---|---|---|---|
| 3. 6. 1899 | 5 per os | 280 diab. Bö., subcutan | — | | |
| 26. 6. „ | 4 subcutan | 150 normal, subcutan | — | | |
| 27. 6. „ | 4 subcutan | 160 diab. Ha., subcutan | + | — | — |
| 30. 6. „ | 4 subcutan | 160 diab. Ha., subcutan | + | — | — |
| 4. 7. „ | 4 subcutan | 100 diab. Wi., subcutan | + | | |
| 13. 7. „ | 4,34 subcutan | 230 diab. Li., subcutan | — | | |

IV. Versuchs-

Fox: Körper-

| Datum. | Traubenzucker g | Harn ccm | Reductions-proben | Gährungs-proben | Phenyl-hydrazin |
|---|---|---|---|---|---|
| 16. 3. 1898 | 15 per os | 300 diab. Ge., per os | + | | |
| 17. 3. „ | 20 per os | 0 | — | | |
| 18. 3. „ | 20 per os | 400 diab. Ge., per os | — | | |
| 19. 3. „ | 20 per os | 400 diab. Ge., per os | — | | |
| 31. 3. „ | 0 | Destillationsrückstand von 515 ccm einer 10proc. vergohrenen Traubenzuckerlösung mit NaOH neutral. subcutan. | ? | | |
| 6. 4. „ | 0 | 100 diab. Ge., subcutan vergohren. | + | + | + |
| 7. 4. „ | 0 | 110 normal mit Traubenzucker vergohren, subcut. | — | | |

V. Versuchs-

Spitz: Körper-

| Datum. | Traubenzucker g | Harn ccm | Reductions-proben | Gährungs-proben | Phenyl-hydrazin |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. 4. 98 | 17 per os | 350 diab. Ge. per os | — | | |
| 6. 4. 98 | 0 | 100 diab. Ge., subcutan vergohren | + | + | + |
| 8. 4. 98 | 0 | 100 normal, subcutan | — | | |

VI. Versuchs-

Schwarzer Hund:

| Datum. | Traubenzucker g | Harn ccm | Reductions-proben | Gährungs-proben | Phenyl-hydrazin |
|---|---|---|---|---|---|
| 4. 6. 99 | 15 per os | 0 | — | | |
| 5. 6. 99 | 10 do. | 0 | — | | |
| 6. 6. 99 | 10 per os und 1,2 subcutan | 350 diab. Ha., subcutan, siehe Bemerkungen | + | + | + |

| entleerten Urins.<br>Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|
| | Der diabetische Harn war nur einged. und mit NaOH neutral. |
| | ebenso. |
| | Der diabetische Harn war zuckerfrei. |
| Fehl. = 1,0 pCt. Z. | Der diabetische Harn war zuckerfrei. Er war mit Alkohol extrahirt, mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. Die Urinmenge des Hundes betrug 100 ccm. |
| | Der diabetische Harn war eingedampft, mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. |
| | Der diabetische Harn (enthielt 4,34 g Traubenzucker) war mit Alkohol extrahirt, mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. |
| ·ihe.<br>·wicht 9 kg. | |
| | Nylander's Reagens wird etwas gebräunt. |
| Fehl. = 2,5 pCt. Z. | Der diabetische Harn enthielt vor der Gährung 5 pCt. Zucker, die danach entleerte Urinmenge beträgt 30 ccm. |
| | Der normale Harn war mit 5 g Traubenzucker versetzt und darauf vergohren. |
| ·ihe.<br>·wicht 8,75 kg. | |
| Fehl. = 1,5 pCt. Z. | Der 5 proc. diab. Harn war vergohren und mit NaOH neutralisirt, die danach ausgeschiedene Harnmenge beträgt 40 ccm. |
| | Der normale Harn war mit 5 g Traubenzucker versetzt und vergohren. |
| ·ihe.<br>·örpergewicht 8,87 kg. | |
| Fehl. = 1,57 pCt. Z.<br>Pol. = +1,3 „ „<br>Die zuckerhalt. Urinmenge betr. 410 ccm, also die ausgeschiedene Zuckermenge ca. 5,44 g. | Der diabetische Harn enthielt nur 1,2 g Zucker in 350 ccm. Der Destillationsrückstand war mit Alkohol gefällt. Das alkoholische Filtrat mit Oxalsäure behandelt zur Ausfällung des Harnstoffs; das Filtrat hiervon mit $CaCO_3$ zur Ausfällung der Oxalsäure. Das Filtrat vom oxals. Kalk wurde im Vacuum auf 35 ccm concentrirt. |

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g. | Der Hund erhält: Harn in ccm subcutan. | Reaction des danach: Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 7.—9. 6. 99 | 0 | 0 | — | | |
| 9. 6. 99 | 10 per os (z. Th. erbrochen) und 11 subcutan | 350 normal. Harn (s. Bemerkungen | — | — | — |
| 27. 6. 99 | 11 subcutan | 0 | — | | |
| 3. 7. 99 | do. | 360 diab. Ha., (s. Bemerkungen | + | | + |
| 21. 7. 99 | 8 subcutan | 0 | — | | |
| 22. 7. 99 | do. | 240 diab., Li. | | | |
| 24. 7. 99 | 0 | 0 | + | ? | + |
| 25. 7. 99 | 0 | 0 | — | | |
| 2. 8. 99 | 0 | 137,5 diab., Li., vergohren | + | — | + |
| 3. 8. 99 | 0 | 0 | + | | |
| 7. 8. 99 | 0 | 247,5 diab., Li., vergohren | + | | + |
| 8. 8. 99 | 0 | 0 | + | | |

**VII. Versuchs-**

Grauer Mops:

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in ccm subcutan. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 6. 6. 99 | 2 subcutan | 0 | — | | |
| 7. 6. 99 | 1,2 „ | 200 diab., Ha. | + | | |
| 9. 6. 99 | 5 „ | 0 | — | | |
| 10. 6. 99 | 4,9 „ | 100 diab., Ha. | — | | |
| 11. 6. 99 | 8 „ | 0 | — | | |
| 12. 6. 99 | 6,8 „ | 200 diab., Ha. | + | — | — |
| 13. 6. 99 | 7 „ | 0 | — | | |
| 14. 6. 99 | 7 „ | 200 normal | — | | |
| 4. 7. 99 | 6 „ | 150 diab., Wi. | — | | |
| 6. 7. 99 | 6 „ | 0 | — | | |
| 13. 7. 99 | 6,3 „ | 333 diab., Li. | — | | |

| entleerten Urins. Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|
| | Der normale Harn war mit 2 g Traubenzucker versetzt und genau so behandelt wie der diabetische am 6. 6. Da der Hund nach der Injection Erbrechen bekam, so erhielt er noch 9 g Traubenzucker subcutan, also im Ganzen 11 g Traubenzucker subcutan. |
| | Der diab. Harn (zuckerfrei) war eingedampft, nicht mit Alkohol extrahirt, aber mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. Ein grosser Theil (ca. die Hälfte) war bei der Injection vorbeigeflossen.<br>Das Körpergewicht des Hundes beträgt 7,85 g. |
| Fehl. = 2,45 pCt. Z.<br>Pol. = −0,7 „ „<br>Die zuckerhalt. Urinmenge betr. 210 ccm. | Der diab. Harn war nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Hund erbricht nach der Injection wiederholt. Am 22. 7. wird kein Urin entleert. Am 23. 7. finden sich 200 ccm Urin, der durch Faeces verunreinigt und stark zuckerhaltig ist. Mit Hefe tritt keine sichtbare $CO_2$ Entwickelung ein, doch ist die Reduction des vergohrenen Harns ausgesprochen geringer als vorher. |
| Fehl. = 0,57 pCt. Z.<br>Pol. = −0,7 „ „ | Das Körpergewicht des Hundes beträgt 6,22 kg.<br>Die vom Hunde entleerte Urinmenge betrug 100 ccm. |

eihe.

örpergewicht 4,8 kg.

| | |
|---|---|
| | Der eingeengte diab. Harn (1,2 g Z. enhaltend) war nur mit NaOH neutralisirt. |
| | Der eingeengte diab. Harn enthielt 0,4 g Z., war mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. |
| Fehl. = 1,44 pCt. Z.<br>Pol. = −0,5 „ „ | Der diab. Harn war eingeengt auf 20 ccm und mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. Er enthielt 0,8 g Z. Der zuckerhaltige Hundeurin betrug 35 ccm. |
| | Der diab. Harn war mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. er enthielt 6 g Zucker. |
| | Der diab. Harn (enth. 6,3 g Z.) war mit Alkohol extrahirt, mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. |

VIII. Ver-
Fox: Körper-

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g. | Harn in ccm subcutan. | Reaction des danach Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 6. 7. 99 | 5 subcutan | 0 | — | | |
| 13. 7. 99 | 4,34 „ | 230 diab., Li. | — | | |

IX. Versuchs-
Weisser Spitz: Körper-

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in ccm subcutan. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 3. 5. 99 | 15 per os und 1,32 subcutan | 270 normal | — | | |

X. Versuchs-
Gelber Teckel:

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in ccm subcutan. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 4. 5. 99 | 13 per os | 0 | — | | |
| 5. 5. 99 | 11 per os und 1,32 subcutan | 200 diab. Ha. | + | + | + |

XI. Versuchs-
Spitz: Körper-

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in ccm subcutan. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 21. 7. 99 | 9 subcutan | 0 | — | | |
| 22. 7. 99 | 9 „ | 270 diab., Li. | + | ? | + |
| 23. 7. 99 | 0 | 0 | + | | + |
| 24. 7. 99 | 0 | 0 | — | | |
| 25. 8. 99 | 2,5 subcutan | 100 diab., Bu. | ? | | |

XII. Versuchs-
Graubrauner Hund:

| Datum. | Traubenzucker in g. | Harn in ccm subcutan. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 16. 7. 99 | 12 subcutan | 0 | — | | |
| 17. 7. 99 | 12 „ | 350 diab., Li. | + | + | + |
| 19. 7. 99 | 0 | 0 | — | | |
| 20. 7. 99 | 12 subcutan | 0 | — | | |
| 21. 7. 99 | 12 „ | 350 normal | — | | |
| 25. 8. 99 | 10 „ | 300 diab., Bu. | — | | |

uchsreihe.
ewicht 4,25 kg.

| entleerten Urins. Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|
| | Der diab. Harn (enth. 4.34 g Z.) war mit Alkohol extrahirt, mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. |

eihe.
ewicht 7.35 kg.

eihe.
örpergewicht 4,8 kg.

| | |
|---|---|
| Fehl. = 8.3 pCt. Z. Urinmenge 40 ccm | Der diab. Harn (enth. 1,32 pCt. Z.) war nur einged. und mit NaOH neutralisirt. Der Hund macht nach der Injection einen sehr elenden Eindruck. Cheyne-Stokes-Athmen. Am 6. 5. Exitus. In der Blase noch einige ccm hochgradig zuckerhaltigen Urins. |

eihe.
ewicht 8,8 kg.

| | |
|---|---|
| Fehl. = 2,2 pCt. Z. Pol. = −0,9 „ „ Urinmenge 40 ccm | Der diab. Harn war nur einged. und mit NaOH neutralisirt. Mit Hefe tritt in dem Hundeharn keine sichtbare $CO_2$, Entwickelung ein, doch ist die der Reduction und Polarisation entsprechende Menge in dem vergohrenen Harn deutlich geringer. |
| Fehl. = 1.0 pCt. Z. Pol. = −0,5 „ „ Urinmenge 120 ccm | |
| | Der diab. Harn nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt- Der Hundeharn bräunt Nylander's Reagens. |

eihe.
örpergewicht $11^1/_2$ kg.

| | |
|---|---|
| Fehl. = 2,5 pCt. Z. Pol. = −0,7 „ „ Die zuckerhalt. Urinmenge betr. 250 ccm | Der diab. Harn war nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. |
| | Der normale Harn nur einged. und mit NaOH neutralisirt. Der diab. Urin behandelt wie oben. Er enthielt 7,5 g Trbz., dazu wurden noch 2,5 g Trbz. gefügt. |

XIII. Versuchs-
Rothweisser Hund:

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g, subcutan. | Harn in ccm subcutan. | Reaction des danach Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 29. 11. 99 | 10 | 0 | — | | |
| 10. 12. 99 | 5,75 | 100 diab., Kau. | — | | |
| 12. 12. 99 | 3,74 | 222 „ Ha. | | | |
| 13. 12. 99 | 9,1 | 200 „ Kau. | — | | |
| 15. 12. 99 | 7,35 | 100 „ Flo. | + | ? | + |
| 18. 12. 99 | 9,3 | 120 „ Tra. | + | + | + |
| 19. 12. 99 | 10 | 0 | — | | |
| 28. 12. 99 | 0 | 400 diab., Kau., vergohren. | — | | |
| 2. 1. 1900 | 0 | 574 diab., Kau., vergohren. | + | + | — |
| 11. 1. 1900. | 0 | 574 normal. | — | — | |

XIV. Versuchs-
Weisser Hund:

| Datum. | Traubenzucker in g, subcutan. | Harn in ccm subcutan. | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 22. 12. 1899. | 0 | 300 diab. Tra., vergohren. | + | + | + |
| 24. 12. „ | 0 | — | + | | |
| 2. 1. 1900. | 0 | 313 normal (s. Bemerk.). | — | | |
| 4. 1. „ | 0 | 313 diab. Kau. vergohren. | + | + | — |
| 14. 1. „ | 4,2 | 200 diab. Schm. | + | + | |
| 27. 1. „ | 4,2 | 200 einer Carcinomat. | — | - | |

…ihe.
…örpergewicht 12,3 kg.

| … entleerten Urins. Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen: |
|---|---|
| | Der diab. Harn war nur mit NaOH neutralisirt. |
| | Ebenso. |
| | Der diab. Harn nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. |
| | Ebenso. |
| | Der diab. Harn nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Die Gährungsprobe im Hundeharn ergiebt $^1/_{10}$ des Röhrchens mit $CO_2$ gefüllt. |
| | Körpergewicht 11 kg. |
| | Der diab. Harn nur vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Nach der Injection macht der Hund einen auffallend apathischen Eindruck. |
| Fehl. = 0,6 pCt. Z. Pol. = −0,6 „ „ Urinmenge 110 ccm | Der diab. Harn war vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Der Hund liegt nach der Injection mit ausgestreckten Beinen und apathisch, so dass der Diener am Abend den Exitus erwartet. Am andern Morgen ist er wieder frisch. Die Gährungsprobe des Hundeharns ergiebt mehr als die Hälfte des Röhrchens mit $CO_2$ erfüllt. |
| | Der normale Harn mit 5 pCt. Traubenzucker war vergohren, eingedampft und neutralisirt. |

…ihe.
…örpergewicht 8,15 kg.

| | |
|---|---|
| Fehl. = 1.19 pCt. Z. Polar. = + 1,1 pCt. Z. Urinmenge 275 ccm. | Der diab. Harn (6 pCt. Z.) war vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Bei der Gährungsprobe des Hundeurins ist das ganze Röhrchen mit $CO_2$ gefüllt. |
| — | Der normale Harn war mit 10 pCt. Traubenzucker versetzt, vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Der Hund macht nach der Injection einen elenden Eindruck und erbricht viel. |
| Fehl. = 0,75 pCt. Z. Urinmenge 75 ccm. | Der diab. Harn war vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. — Bei der Gährungsprobe des Hundeurins ist das halbe Röhrchen mit $CO_2$ gefüllt. |
| | Der diabetische Harn nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. |
| | Der nur eingedampfte und neutralisirte Harn entstammte einer Patientin mit Carcinoma hepatis. |

XV. Versuchs-
Gelber Hund:

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g, subcutan. | Harn in ccm subcutan. | Reaction des danach: Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 30. 11. 1899. | 0 | 300 wässerige vergohrene Flüssigkeit. | — | | |
| 5. 12. „ | 0 | 250 diab. Flo. vergohren. | + | + | + |
| 14. 12. „ | 4,55 | 100 diab. Kau. | — | | |
| 18. 12. „ | 5 | 64 diab. Tra. | — | | |
| 23. 12. „ | 0 | 300 diab. Tra. | + | + | + |
| 2. 1. 1900. | 0 | 313 normal (s. Bemerk.). | — | | |
| 4. 1. „ | 0 | 350 diab. Wi. | + | + | |
| 7. 1. „ | 4 | 318 diab. Wi. | — | | |
| 14. 1. „ | 4,2 | 200 diab. Schm. | + | + | |
| 17. 1. „ | 5 | 340 diab. Schm. | + | + | + |
| 27. 1. „ | 5 | 340 einer Carcinomat. | — | | |

XVI. Versuchs-
Weisser Pintscher:

| Datum. | Traubenzucker | Harn | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 17. 1. 1900. | 5 | 340 diab. Schm. | + | ? | + |
| 19. 1. „ | 5 | 340 normal. | — | | |

XVII. Versuchs-
Grauer Hund:

| Datum. | Traubenzucker | Harn | Reductions-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. |
|---|---|---|---|---|---|
| 19. 1. 1900. | 0 | 345 diab. Schm. | — | | |

eihe.
örpergewicht 6,55 kg.

| entleerten Urins. Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|
| — | Die injicirte Flüssigkeit war erhalten durch Vergährung einer 10proc. Traubenzuckerlösung. Die vergohrene Flüssigkeit war eingedampft und mit NaOH neutralisirt. |
| Fehl. = 0,65 pCt. Z. Pol. = — 0,7 pCt. Z. | Der diab. Harn war vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Urinmenge 190 ccm. |
| — | Der diabetische Harn nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. |
| — | Der diab. Harn war nur neutralisirt mit NaOH. |
| Fehl. = 0,3 pCt. Z. Urinmenge 100 ccm. | Der diab. Harn war vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. — Die Gährungsprobe des Hundeharns ergiebt das halbe Röhrchen mit $CO_2$ gefüllt. |
| — | Der normale Harn war mit 10 pCt. Traubenzucker versetzt, mit Hefe vergohren, eingedampft und mit NaOH neutralisirt. Der Hund erbricht nach d. Injection wiederholt. |
| — | Der diab. Harn war zuckerfrei, wurde nur eingedampft und neutralisirt. Die Gährungsprobe giebt nur eine kleine $CO_2$ Blase (ca. $^1/_{12}$ des Röhrchens). Die Reductionsprobe fällt nicht sehr stark aus. |
| — | Der zuckerfreie diab. Harn (derselbe wie vom 4. Januar) war eingedampft, neutralisirt und mit 4 g Traubenzucker versetzt. |
| — | Der diab. Harn nur einged. u. neutralisirt. Die Gährungsprobe des Hundeharns ergiebt $^1/_{10}$ des Röhrchens mit $CO_2$. Körpergewicht 5,88 kg. |
| Fehl. = 0,8 pCt. Z. Pol. = + 0,4 pCt. Z. Urinmenge 80 ccm. | Der diab. Harn wie 14. Jan. Bei der Gährungsprobe des Hundeharns erscheint das ganze Röhrchen mit $CO_2$ gefüllt. |
| — | Der Harn (nur einged. und neutralisirt) entstammte einer Pat. mit Carcinoma hepatis. |

eihe.
örpergewicht 6,69 kg.

| | |
|---|---|
| Fehl. = 0,9 pCt. Z. Pol. ? Urinmenge 50 ccm. | Der diabet. Urin nur einged. und mit NaOH neutralisirt. Die Gährungsprobe des Hundeharns ergiebt keine $CO_2$-Blase, aber die Reduction hat abgenommen. |
| — | Der normale Urin nur eingedampft und neutralisirt. |

eihe.
örpergewicht 5,72 kg.

| | |
|---|---|
| — | Der diab. zuckerfreie Harn nur einged. und neutralisirt. |

Zusammenstellung der aus obigen Versuchen mit

| Name der Patienten. | Charakter des Diabetes. | No. der Versuchsreihe. | Datum des Versuchs. | Die Menge des pro Kilo Thier injicirten diabetischen Urins in ccm. | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. | Zur Entfernung d. Harnstoffs mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. | Mit Alkohol extrahirt. Hierauf mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. | Vergohren und mit NaOH neutralisirt. |
| Ha. | mittelschwer. | XIII. | 12. 12. 99. | 18,05 | . | . | . |
| " | " | VII. | 10. 6. 99. | . | . | 20,8 | . |
| " | " | II. | 20. 3. 99. | 33,33 | . | . | . |
| " | " | VI. | 6. 6. 99. | . | . | 39,45 | . |
| " | " | III. | 21. 3. 99. | 40 | . | . | . |
| " | " | VI. | 3. 7. 99. | . | 40,6 | . | . |
| " | " | VII. | 7. 6. 99. | 41,6 | . | . | . |
| " | " | VII. | 12. 6. 99. | . | 41,6 | . | . |
| " | " | X. | 5. 5. 99. | 41,6 | . | . | . |
| " | " | III. | 21. 3. 99. | 45,45 | . | . | . |
| " | " | III. | 27. 6. 99. | 48,48 | . | . | . |
| " | " | III. | 30. 6. 99. | . | . | 48,48 | . |
| Ge. | mittelschwer. | V. | 6. 4. 98. | . | . | . | 11.42 |
| " | " | IV. | 6. 4. 98. | . | . | . | 11,11 |
| Li. | mittelschwer. | VI. | 2. 8. 99. | . | . | . | 22,1 |
| " | " | XII. | 17. 7. 99. | 30,43 | . | . | . |
| " | " | VI. | 22. 7. 99. | 30,57 | . | . | . |
| " | " | XI. | 22. 7. 99. | 30,7 | . | . | . |
| " | " | VI. | 7. 8. 99. | . | . | . | 40,0 |
| " | " | VIII. | 13. 7. 99. | . | . | 54,1 | . |
| " | " | VII. | 13. 7. 99. | . | . | 60,9 | . |
| " | " | III. | 13. 7. 99. | . | . | 69,69 | . |
| Wi. | leicht. | III. | 4. 7. 99. | . | 30 | . | . |
| " | " | VII. | 4. 7. 99. | . | 31,2 | . | . |
| " | " | XV. | 7. 1. 1900 | 48,55 | . | . | . |
| " | " | XV. | 4. 1. 1900 | 53,4 | . | . | . |
| Bö. | leicht. | III. | 9. 5. 99. | 30.3 | . | . | . |
| " | " | III. | 2. 6. 99. | 42.42 | . | . | . |
| " | " | III. | 3. 6. 99. | 84,84 | . | . | . |
| Bu. | mittelschwer. | XI. | 25. 8. 99. | 11,36 | . | . | . |
| " | " | XII. | 25. 8. 99. | 26,1 | . | . | . |
| Flo. | mittelschwer. | XIII. | 15. 12. 99. | 8.13 | . | . | . |
| " | " | XV. | 5. 12. 99. | . | . | . | 38.2 |
| Tra. | schwer. | XIII. | 18. 12. 99. | 9,75 | . | . | . |
| " | " | XV. | 18. 12. 99. | 9,77 | . | . | . |

**bcutaner Injection** berechneten Resultate.

| )ie Menge les gleich-·itig einver-leibten Trauben-ıckers pro ilo Thier. | Versuchsresultate. | | | Die nach der Injection ausgeschiedene Zuckermenge. | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Reductions-proben. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. | Gesammt-menge. | pro Kilo Thier. |
| g | | | | g | g |
| 0,3 | – | | | | |
| 1,02 | – | | | | |
| 2,2 | + | + | + | 3,9 | 0,87 |
| 1,26 | + | + | + | 6,44 | 0,72 |
| 2,26 | + | ? | + | | |
| 1,24 | + | . | + | | |
| 0,2 | + | | | | |
| 1,41 | + | . | . | 0,5 | 0,1 |
| 2,57 | + | + | + | 3,32 | 0,7 |
| 3,0 | + | | | | |
| 1,21 | + | | | | |
| 1,21 | + | . | . | 1,0 | 0,33 |
| 0 | + | + | + | 0,6 | 0,07 |
| 0 | + | + | + | 0,75 | 0,08 |
| | | | | | |
| 0 | + | . | + | | |
| 1,04 | + | + | + | 5,75 | 0,5 |
| 1,02 | + | ? | + | 5,15 | 0,66 |
| 1,02 | + | ? | + | 2,08 | 0,24 |
| 0 | + | . | + | 0,57 | 0,09 |
| 1,02 | – | | | | |
| 1,31 | – | | | | |
| 1,32 | – | | | | |
| | | | | | |
| 1,21 | + | | | | |
| 1,25 | – | | | | |
| 0,61 | – | | | | |
| 0 | + | + | | | |
| | | | | | |
| 1,51 | – | | | | |
| 0,63 | – | | | | |
| 1,51 | – | | | | |
| | | | | | |
| 0,28 | – | | | | |
| 0,87 | – | | | | |
| | | | | | |
| 0,6 | + | . | + | | |
| 0 | + | + | + | 1,24 | 0,2 |
| | | | | | |
| 0,75 | + | + | + | | |
| 0,76 | – | | | | |

| Name der Patienten. | Charakter des Diabetes. | No. der Versuchsreihe. | Datum des Versuchs. | Die Menge des pro Kilo Thier injicirten diabetischen Urins in ccm. | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Nur eingedampft und mit NaOH neutralisirt. | Zur Entfernung d. Harnstoffs mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. | Mit Alkohol extrahirt. Hierauf mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt. | Vergohren und mit NaOH neutralisirt. |
| Tra. | schwer. | XIV. | 22. 12. 99. | . | . | . | 36,81 |
| " | " | XV. | 23. 12. 99. | . | . | . | 45.8 |
| Kau. | " | XIII. | 10. 12. 99. | 8,13 | . | . | . |
| " | " | XV. | 14. 12. 99. | 15,3 | . | . | . |
| " | " | XIII. | 13. 12. 99. | 16,26 | . | . | . |
| " | " | XIII. | 28. 12. 99. | . | . | . | 32,52 |
| " | " | XIV. | 4. 1. 1900 | . | . | . | 38.4 |
| " | " | XIII. | 2. 1. 1900 | . | . | . | 46,66 |
| Schm. | mittelschwer. | XIV. | 14. 1. 1900 | 24,5 | . | . | . |
| " | " | XV. | 14. 1. 1900 | 30,5 | . | . | . |
| " | " | XVI. | 17. 1. 1900 | 50,8 | . | . | . |
| " | " | XV. | 17. 1. 1900 | 52 | . | . | . |
| " | " | XVII. | 19. 1. 1900 | 60.3 | . | . | . |

## 5. Darlegung der Versuchs-Ergebnisse.

Betrachten wir zunächst die Versuche, bei denen der diabetische Urin per os einverleibt wurde. Der zu diesen Versuchen benutzte Urin enstammte fast ausschliesslich der Patientin Ha. Die Resultate dieser Experimente, welche in den Versuchsreihen I, II, III mitgetheilt sind, lassen die Glykosurie erzeugende Wirkung des diabetischen Urins deutlich erkennen. Denn, abgesehen von mehreren Versuchen, wo zwar stark reducirender Urin entleert wurde, aber eine Gährungsfähigkeit mit sichtbarer $CO_2$-Entwickelung nicht nachweisbar war, konnte in den Versuchen vom 7. Februar 1899 (I. Versuchsreihe) und vom 23. Februar 1899 (III. Versuchsreihe) mit Sicherheit die Ausscheidung nicht unbeträchtlicher Mengen von Dextrose nachgewiesen werden. In keinem der vielen Controlversuche mit normalem Urin wurde etwas derartiges oder auch nur eine stärkere Reductionsfähigkeit des Hundeurins beobachtet. Die Urinmengen, welche

| Die Menge des gleichzeitig einverleibten Traubenzuckers pro Kilo Thier. | Versuchsresultat. | | | Die nach der Injection ausgeschiedene Zuckermenge. | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Reductionsproben. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Gesammtmenge. | pro Kilo Thier. |
| g | | | | g | g |
| 0 | + | + | + | 3,3 | 0,4 |
| 0 | + | + | + | 0,3 | 0,04 |
| 0,47 | — | | | | |
| 0,69 | — | | | | |
| 0,74 | — | | | | |
| 0 | — | | | | |
| 0 | + | + | | 0,56 | 0,07 |
| 0 | + | + | — | 0,66 | 0,06 |
| 0,51 | + | + | | | |
| 0,61 | + | + | | | |
| 0,74 | + | ? | + | 0,45 | 0,07 |
| 0,76 | + | + | + | 0,64 | 0,1 |
| 0 | | | | | |

den Hunden in den beiden erwähnten Versuchen durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt wurden, waren freilich enorm gross. Sie betrugen 104 resp. 133 ccm pro Kilo Thier. Es zeigte sich also jedenfalls eine sehr viel geringere Wirksamkeit des einverleibten diabetischen Urins, wenn er per os, als wenn er subcutan einverleibt wurde. Denn in letzterem Falle reichte bereits eine Menge von 33,33 ccm desselben diabetischen Urins (II. Versuchsreihe 20. März 1899) aus, um Glykosurie zu erzeugen.

Die Thatsache aber, dass überhaupt auch bei Darreichung des diabetischen Urins per os eine Glykosurie erzeugt werden kann, ist wichtig (S. 72). Sie zeigt, dass das betreffende Agens, wenigstens z. Th., der Einwirkung der Verdauungssäfte widersteht und auf dem gewöhnlichen Wege von der Wand des Magendarmkanals aus in den Organismus übergeführt werden und dort seine Wirkung entfalten kann.

Wenn wir nunmehr zu den Versuchen mit subcutaner In-

jection übergehen, so ergiebt sich aus der tabellarischen Zusammenstellung der hierbei gewonnenen Resultate (S. 62), dass der Urin, resp. dessen Extract von 8 Diabetikern (bei einer Gesammtzahl von 10 Diabetikern) deutliche Glykosurie bei den damit behandelten Hunden erzeugte[1]). Die geringste Menge Urin, welche hierzu erforderlich war, erwies sich bei den verschiedenen Patienten sehr verschieden gross. Sie betrug pro Kilo Thier bei Tra. 9,75, bei Ge. 11,11, bei Schm. 24,5, bei Li. 30,43. bei Ha. 33,33, bei Flo. 38,2, bei Kau. 38,4 ccm, bei Wi. 53,4 ccm.

Die Verschiedenheit dieses Verhaltens der einzelnen diabetischen Harne ist keineswegs völlig proportional der Schwere des betreffenden Krankheitsfalles. Der Pat. Wi. gehört allerdings zu der leichtesten Form des Diabetes. Aber bei dem Pat. Kau., bei dem der Diabetes entschieden den schwersten Charakter von allen Patienten hatte, war die zur Erzeugung der Glykosurie erforderliche Harnmenge grösser, als bei den übrigen Patienten, deren Krankheitsform entschieden weniger schwer war. Auch die Urinmenge hat insofern keinen deutlichen Einfluss, dass etwa bei grösserer Flüssigkeitsausscheidung eine geringere Wirksamkeit des betreffenden Urins nachweisbar wäre. Denn der Pat. Tra. hatte die grösste 24stündige Urinmenge (ca. 5 Liter) und trotzdem erwies sich sein Urin am stärksten wirksam.

Einige der Versuche zeigen, dass das wirksame Princip erhalten bleibt, nachdem der Urin mit Alkohol extrahirt resp. nachdem er zur Ausfällung des Harnstoffs mit Oxalsäure und $CaCO_3$ behandelt war. Freilich scheint die Wirksamkeit hiernach eine geringere zu sein (vergl. die Resultate bei Li.). Wahr-

---

1) In einer vorläufigen Mittheilung (Dtsch. med. Wochenschr. 1899. No. 43) hatte ich berichtet, dass ich in 3 Fällen ein negatives und nur in 3 Fällen ein positives Resultat beobachtet habe. Von den 3 ersterwähnten habe ich mittlerweile bei einem (Wi.) durch Injection einer grösseren Urinmenge (XV. Versuchsreihe: 4. 1. 1900) auch Glykosurie erzeugen können. Ferner habe ich seitdem den Urin von 4 weiteren Diabetikern (Flo., Tra., Kau., Schm.) untersucht und, wie die obigen Angaben zeigen, bei allen positive Resultate erzielt. Uebrigens berichtete ich in meiner vorläufigen Mittheilung nur über Versuche mit zuckerhaltigem Harn, da mir die Versuchsresultate mit vergohrenem Harn noch nicht ganz einwandsfrei schienen. Das ist mittlerweile, wie oben (S. 45) erwähnt wurde, anders geworden.

scheinlich erklärt sich dies daraus, dass die betreffenden Manipulationen sicher mit Verlusten verbunden sind. Dies gilt besonders für die Behandlung des zuckerhaltigen Harnextractes. Der Destillationsrückstand ballt sich hierbei zusammen, so dass eine vollständige Extraction desselben durch Alkohol unmöglich ist.

Die ausgeschiedene Zuckermenge ist in allen Fällen nicht beträchtlich, häufig sogar nur sehr gering. In einem Falle (X. Versuchsreihe, 5. 5. 99) erreichte der Procentgehalt des entleerten Hundeurins allerdings den hohen Werth von 8,3 pCt. Zucker. Doch betrug die Urinmenge nur 40 ccm, so dass die Gesammtmenge des entleerten Zuckers nur 3,32 g ausmachte.

Auch die zeitliche Ausdehnung der Glykosurie war nur eine sehr beschränkte. Meistens war nur die erste, nach der Einverleibung des diabetischen Harns entleerte, Urinmenge zuckerhaltig. Nur zuweilen erstreckte sich diese Periode auf einige Tage. Dies Verhalten ist nicht auffallend. Es entspricht im Gegentheil völlig den Erwartungen, mit denen ich an meine Versuche herangegangen bin (S. 36). Denn es handelt sich bei dem Uebertragungsversuch ja nur um die einmalige Einverleibung einer beschränkten Menge des pathogenen Agens, welches jedenfalls nach kurzer Zeit wieder durch den Urin eliminirt wird, während für den diabetischen Organismus eine stetige Regeneration desselben anzunehmen ist.

Was das Verhalten der Phenylhydrazinprobe betrifft, so war dies, wie schon oben (S. 41) angedeutet, keineswegs immer übereinstimmend mit der Gährungsprobe. Denn nicht selten wurde trotz nachweisbarer Gährungsfähigkeit des Urins nur ein amorpher Niederschlag mit Phenylhydrazin erhalten. Wichtiger als dies Verhalten ist der positive Ausfall der Reaction bei Abwesenheit von Dextrose. In mehreren Fällen nämlich konnte trotz negativen Ausfalls der Gährungsprobe ein krystallinisches Osazon durch Behandlung des stark reducirenden Harns mit Phenylhydrazin dargestellt werden. Zur weiteren Charakterisirung der hierbei im Harn vorhandenen reducirenden Verbindungen ist die optische Wirksamkeit des Urins von Bedeutung. Es erwies sich nämlich in manchen Fällen mit oder ohne Anwesenheit von Dextrose (durch Gährung nachgewiesen) der Urin linksdrehend gegenüber dem polarisirten Lichtstrahl

Häufig zeigte auch der Harn nach vollständiger Vergährung noch starke Reductionsfähigkeit und nicht selten konnte dann noch ein krystallinisches Osazon dargestellt werden.

Wir haben es also offenbar in diesen Fällen zu thun mit abnormen reducirenden Substanzen, die nicht Traubenzucker sind und theils mit gleichzeitiger Glykosurie, theils allein ausgeschieden werden. Auf sie ist jedenfalls auch ein Theil der linksdrehenden Eigenschaft derartiger Harne, an der ausserdem die entsprechende normale Eigenschaft des Harns (S. 42) participirt, zu beziehen. Im Hinblick auf die Thatsache, dass die bisher bekannten Glykuronsäureverbindungen reducirend wirken und linksdrehend sind, und unter Berücksichtigung der oben (S. 41) mitgetheilten Versuchsergebnisse von P. Mayer wird man diese Substanzen wohl nur als Verbindungen der Glykuronsäure betrachten können.

Die nahe chemische Verwandtschaft der Glykuronsäure und der Dextrose verleiht diesem Befunde eine besondere Bedeutung. Es wird Sache weiterer Untersuchungen sein, die Beziehungen der Bildung der Glykuronsäure und der Dextrose festzustellen. Zu diesem Zweck wird jedenfalls die Methode von P. Mayer[1]) zum Nachweis des Vorhandenseins von Glykuronsäureverbindungen, die ich leider zu spät kennen gelernt habe, um sie bei meinen Versuchen noch verwenden zu können, von Werth sein.

## 6. Bedeutung der Versuchsergebnisse.

### a) Vorhandensein und Eigenschaften der toxischen Substanz.

Es fragt sich nunmehr, welche Schlussfolgerungen aus den mitgetheilten Versuchsresultaten zu ziehen sind. Wenn wir uns stricte an die Thatsachen halten, so ist jedenfalls bewiesen, dass es Fälle von Diabetes mellitus giebt (die Mehrzahl der von mir untersuchten, nämlich 8 von 10, verhielten sich so), deren Urine durch Einverleibung in den thierischen Organismus Glykosurie erzeugen können.

Die Ursache dieser Wirkung kann nicht etwa darin liegen,

---

1) Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 27 u. 28.

dass die diabetische Dextrose, wie Scherk (S. 28) annimmt, anders constituirt und schwerer oxydirbar ist, als der künstliche Traubenzucker. Denn die Glykosurie trat ein unabhängig davon, ob der einverleibte Zucker dem diabetischen Urin entstammte oder ob es künstlicher dem Urin zugefügter war. Ja sie trat sogar ein, wenn überhaupt gar kein Zucker, sondern nur der zuckerfreie diabetische Harn injicirt wurde. Ausserdem fiel der Injectionsversuch mit diabetischem Urin, dessen Zucker dem Organismus entstammte, in zahlreichen Versuchen negativ aus.

Die Glykosurie muss also veranlasst sein durch anderweitige Verbindungen, die in dem diabetischen Harn enthalten sind, und es fragt sich, ob diese für den Diabetes specifisch sind.

Ein gewichtiger Umstand kann gegen die letztere Annahme angeführt werden, nämlich der, dass es zuweilen auch gelingt, durch Injection von normalem Urin Glykosurie zu erzeugen. Unter den zahlreichen Versuchen, die ich mit der Injection von normalem Urin angestellt habe, beobachtete ich dies Resultat allerdings nur zweimal. In beiden Fällen handelte es sich um sehr concentrirten Harn, von dem das einemal 62, das anderemal 68,6 ccm pro Kilo Thier injicirt wurden.

Wenn wir uns nach der Ursache dieses Verhaltens fragen, so dürfen wir es wohl sicher nicht auf das Vorhandensein einer, in dem Sinne wie ich es für den Diabetes angenommen habe, specifisch wirkenden Substanz beziehen. Dagegen spricht schon der Umstand, dass bei den sehr zahlreichen Versuchen, in denen grosse Mengen normalen neutralisirten Urins per os einverleibt wurden (S. 50—53), im Gegensatz zum diabetischen Uin, niemals auch nur die Andeutung einer stärkeren Reductionsfähigkeit des Hundeurins beobachtet wurde. Da der Harnstoff für die Erzeugung einer Glykosurie auch nicht in Frage kommen kann (S. 44), so werden wir demnach diese Wirkung des normalen Urins auf seinen Salzgehalt beziehen müssen. Damit stimmt die oben (S. 39) mitgetheilte Beobachtung über das Auftreten von Melliturie nach der Einspritzung von kohlen-, phosphor- und schwefelsaurem Natron, sowie von NaCl (Bock und Hofmann[1]) überein.

---

1) Citirt nach P. F. Richter, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35. S. 478.

Es liegt nun die Frage nahe, ob nicht auch in all' den Fällen, wo nach der Einspritzung von diabetischem Urin Glykosurie eintrat, es sich um eine Wirkung der normalen Harnsalze gehandelt hat. Für den Fall Wi., wo erst nach Injection von 53,4 ccm Urin pro Kilo Thier Glykosurie eintrat, halte ich diese Möglichkeit keineswegs für ausgeschlossen. Auch einige andere Versuche, wo die injicirte Urinmenge sehr gross war, muss man in der Beziehung wohl etwas skeptisch betrachten. Völlige Sicherheit hätten hier erst Controlversuche gegeben, bei denen der normale und diabetische Urin die gleiche Zahl von Salzmolekülen enthalten hätten. Die Bestimmung des Stickstoffgehaltes der beiden Urine reicht dazu nicht aus. Hierzu musste die von Korányi[1]) in die experimentelle und klinische Medicin eingeführte Methode der Gefrierpunktsbestimmung benutzt werden.

Es ist jedoch mit Sicherheit anzunehmen, dass die Controluntersuchungen mit den nach dieser Methode bestimmten normalen Urinmengen (jedenfalls gegenüber den diabetischen Fällen mit Polyurie) ein ebenso negatives Resultat ergeben hätten, wie das bei den obigen Versuchen der Fall war. Denn in Folge der (abgesehen vom Zuckergehalt) stärkeren Concentration des normalen Urins würde die dann eingespritzte Menge desselben wesentlich geringer gewesen sein, als in meinen Controlversuchen. Dieses schon a priori anzunehmende Verhalten wird bekräftigt durch die Versuche von M. Senator[2]) über das Kochsalzäquivalent bei Diabetikern. Senator fand dasselbe zwar erhöht im Vergleich zur Norm, doch war die Erhöhung keineswegs proportional der Urinmenge. Gleiche Theile diabetischen und normalen Urins haben also, bei diabetischer Polyurie, einen verschieden hohen Salzgehalt zu Gunsten des normalen Urins.

Aber auch abgesehen hiervon beweisen die Versuche, in denen nur geringe Mengen diabetischen Urins ausreichten, um Glykosurie zu erzeugen, dass jedenfalls hier etwas anderes als der Salzgehalt des Urins die Glykosurie veranlasste. Dies wird ausserdem völlig gesichert durch die Versuche, bei denen die

---

1) Ebenda. Bd. 33 u. 34.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1900. S. 51.

Glykosurie eintrat, nachdem der diabetische Urin per os einverleibt worden war.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die Glykosurie erzeugende Wirkung des diabetischen Harns gebunden sein muss an das Vorhandensein eines abnormen Bestandtheiles in demselben.

Damit ist zunächst nicht einmal ausgesprochen, dass die betreffende Substanz durch die Nieren ausgeschieden wird, dass sie also aus dem Blute resp. den Geweben des Diabetikers unverändert in den Urin gelangt, sondern nur, dass sie in ihm enthalten ist. Es wäre also noch die Möglichkeit offen gehalten, dass sie nach der Entleerung sich in dem Urin gebildet hätte. Diese Möglichkeit besteht aber sicher nicht zu Recht. Denn die Manipulationen, welche mit dem Urin vor der Injection vorgenommen wurden, sind so wenig eingreifender Art, dass tiefergehende Zersetzungen durch sie nicht bewirkt werden können. Es ergiebt sich also, dass das toxische Agens durch die Nieren abgeschieden wird. Damit ist freilich noch nicht erwiesen, dass es aus dem Blut resp. den Geweben stammt, sondern es könnte möglicher Weise erst in den Nieren gebildet sein. Ob das letztere der Fall ist, muss ich vorläufig dahingestellt sein lassen, wenn es auch im höchsten Grade unwahrscheinlich ist. Völlige Sicherheit in Betreff dieses Punktes wird man erst erlangen durch Uebertragung von diabetischem Blutserum oder Transsudat oder von aufgelöstem diabetischem Gewebe.

Wenn wir uns fragen, welcher Natur das toxische Agens ist, so folgt aus meinen Versuchen, dass sie in Alkohol und Wasser löslich ist, dass sie durch Oxalsäure nicht gefällt und durch Siedetemperatur nicht zerstört wird. Daraus geht jedenfalls eines mit Sicherheit hervor, dass nämlich die Substanz keinen fermentartigen Charakter hat.

Was die Art und Weise ihrer Wirkung im Organismus betrifft, resp. die Ursache, weshalb nach ihrer Injection Glykosurie eintritt, so verschliesse ich mich nicht der Thatsache, dass durch meine Versuche noch nicht der einwandsfreie Beweis für die Richtigkeit meiner oben (S. 29) aufgestellten Hypothese, die den Ausgangspunkt für meine Versuche bildete, gegeben ist. Dazu ist es noch nothwendig, den Zuckergehalt des Blutes der Hunde vor und nach

der Injection zu vergleichen resp. festzustellen, dass er in letzterem Falle erhöht ist. Diese Blutuntersuchungen werden jedenfalls in grösserem Umfange angestellt werden müssen. Denn bei den nicht hohen Werthen der ausgeschiedenen Zuckermengen wird man auch keine grossen Differenzen in dem Blutzuckergehalt der Hunde vor und nach der Injection erwarten können. Nur eine grössere Zahl von Versuchen wird daher zu einwandsfreien Resultaten führen.

Schliesslich müssen wir uns mit denjenigen Fällen beschäftigen, bei denen die Uebertragungsversuche ein negatives Resultat ergaben. Wenn dieses negative Resultat auch der Verallgemeinerung der für die Mehrzahl der Fälle bewiesenen Theorie, dass im diabetischen Urin sich ein Glykosurie erzeugendes Agens befindet, hindernd im Wege steht, so fällt es andererseits doppelt schwer ins Gewicht für die Beweiskraft des positiven Ausfalls der Uebertragungsversuche bei den übrigen Fällen. Die unter genau denselben Bedingungen angestellten Versuche mit negativem Resultat bilden daher eine weitere ausgiebige Erhärtung der Controlversuche mit normalem Harn[1]).

Wenn wir uns nach der Ursache dieses negativen Ausfalls fragen, so könnte diese in verschiedenen Umständen gesucht werden. Entweder fehlt im Organismus dieser Patienten vollständig die toxische Substanz, oder sie wird im Stoffwechsel zerstört, bevor sie im Urin zur Ausscheidung gelangen kann, oder ihr Gehalt im Urin ist so gering, dass sie bei Anwendung der von mir zur Injection benutzten Mengen nicht zur ausreichenden Wirkung gelangt.

Die erstgenannte Eventualität würde zutreffen, wenn es sich um einen ausgesprochenen Pankreasdiabetes handelte, der aber, wie erwähnt (S. 20) zu den Seltenheiten gehört. Die zweite Eventualität kann, im Hinblick darauf, dass in der Mehrzahl der Fälle die toxische Substanz nicht im Organismus zerstört, sondern unbehindert ausgeschieden wurde, nicht als zu Recht bestehend angenommen werden.

Es bleibt also nur die dritte Eventualität übrig. Dieselbe

1) Auffallend ist der Umstand, dass der diab. Urin (Schm. XVII. Vers. 19. 1.) während der zuckerfreien Periode nicht wirksam zu sein scheint.

erscheint auch bei genauerer Betrachtung der Versuche ganz plausibel. Beim Pat. Bö. war allerdings die in einem Versuch (III, 3. 6. 99) injicirte Urinmenge enorm gross. Sie betrug 84,84 ccm pro Kilo Thier und war die grösste von mir überhaupt angewandte Urinmenge. Aber dieser Fall gehört entschieden der allerleichtesten Form des Diabetes an, übrigens auch der Fall Wi. Denn selbst bei nicht unbeträchtlichen Kohlehydratmengen in der Nahrung war der Urin zeitweise ganz zuckerfrei. Die Pat. Bu. war freilich angeblich mittelschwer erkrankt. Aber die grösste Urinmenge, die ich von ihr zur Injection benutzte, betrug nur 26,1 ccm pro Kilo Thier (XII, 25. 8. 39). Vergleichen wir hiermit die injicirten Urinmengen von dem sehr schwer erkrankten Kau., so sehen wir, dass hier selbst bei Injection von 32,52 ccm Urin pro Kilo Thier (XIII, 18. 12. 99) noch keine Glykosurie eintrat, die aber bei weiterer Steigerung bis zu 38,4 ccm erfolgte.

Es ist also wohl denkbar, dass auch bei den negativ verlaufenen Fällen Glykosurie erfolgt wäre, wenn man mehr Urin resp. daraus dargestellten Extract zur Injection benutzt hätte. Wenn es gelingt, was ich nicht bezweifle, die wirksame Substanz besser, als ich dies bisher gethan, von den übrigen Harnbestandtheilen zu isoliren, so wird man im Stande sein, mehr davon zur Injection benutzen zu können. Die negativen Resultate werden dann gewiss noch seltener werden, als dies bisher schon der Fall ist.

### b) Herkunft der toxischen Substanz.

Es wäre nunmehr der Frage nach der Herkunft der toxischen Substanz näher zu treten. Hier sind zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder wird die Substanz gebildet durch abnorme Thätigkeit eines resp. mehrerer Organe mit oder ohne Beeinflussung des Nervensystems, so dass es sich um eine wahre Autointoxication, die v. Jaksch zweckmässig als endogene Intoxication bezeichnet, handeln würde. Oder die Substanz ist das Stoffwechselproduct eines von aussen in den Körper gelangten parasitären Mikroorganismus (exogene Intoxication). Sicheres lässt sich über diese Frage vorläufig nicht sagen. Was die Möglichkeit einer endogenen Intoxication betrifft, so wissen wir durch die Errungenschaften der letzten Jahre, dass von den

verschiedensten Organen [ich erwähne nur die Schilddrüse und die Ovarien[1])] specifische Substanzen abgesondert und dem Säftestrom zugeführt werden, die ganz eigenartige Wirkungen äussern, deren Charaker wohl als toxischer bezeichnet werden darf, trotzdem die betreffenden Agentien normale Producte des Stoffwechsels darstellen. Viele Umstände sprechen auch dafür, dass bei der Erkrankung gewisser Organe toxische Substanzen im Organismus zur Geltung kommen, sei es nun, dass sie in Folge der Erkrankung neu gebildet werden, oder dass das betreffende kranke Organ nicht mehr die ihm normalerweise zukommende Fähigkeit hat, bestimmte normale Giftstoffe zu zerstören resp. in ihrer Wirkung zu paralysiren. Unter den Krankheiten, deren Symptome man sich in derartiger Weise plausibel machen kann, seien erwähnt Morbus Basedowii, Myxödem, Molimina menstrualia.

Die Möglichkeit, dass auch die dem diabetischen Organismus entstammende Substanz auf eine analoge Organkrankheit zurückzuführen ist, kann nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden.

Für die zweite Möglichkeit scheint mir ausser den im II. Theil mitgetheilten Umständen besonders die schon oben (S. 34) erwähnte diabetische Neuritis verwerthbar zu sein. Denn die toxischen Stoffe, welche sonst eine derartige Erkrankung der Nerven bewirken, sind, abgesehen von den rheumatischen resp. aus unbekannten Ursachen entstehenden Polyneuritiden[2]) entweder bekannte Giftstoffe, die sich nicht im Körper gebildet haben, sondern von aussen in ihn hineingelangt sind (Alkohol, Arsenik, Metalle) oder sie sind als Derivate einer Infection zu betrachten (Polyneuritis bei Infectionskrankheiten).

An welcher Stelle im Organismus sich der Sitz für die Erzeugung des diabetischen Giftes befindet, kann nur vermuthet werden. Im folgenden Theil dieser Schrift werden die einzelnen Möglichkeiten, welche hierfür in Frage kommen, ausführlich erörtert werden.

---

1) Richter und A. Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 50.

2) Vergl. Fr. Schultze, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Stuttgart 1898. S. 152.

II. THEIL.

# Ueber die Ursache der Zuckerkrankheit.

---

## I. Ursächliche Momente ausser Infection.

### 1. Allgemeine Verhältnisse.

#### a) Erblichkeit.

Eine zweifellose und seit langer Zeit bekannte Thatsache ist die, dass der Diabetes häufig blutsverwandte Personen betrifft. Es handelt sich dabei nicht nur um die directen Nachkommen von Diabetikern, sondern auch um entferntere Verwandte. Nicht selten werden dem Arzt ganze Stammbäume mitgetheilt, deren Mitglieder zum grossen Theil der Zuckerkrankheit verfallen sind. Die grosse Häufigkeit dieser sogenannten Erblichkeit illustrirt die Zusammenstellung von R. Schmitz[1]), welcher bei 998 von 2115 Patienten, also bei fast der Hälfte, bestimmt feststellen konnte, dass mindestens in ein oder zwei Fällen der Diabetes bei Blutsverwandten der betreffenden Patienten bestanden hatte oder noch bestand.

Ich komme auf die Bedeutung dieser Thatsache noch weiter unten (S. 84) zu sprechen. Ich möchte aber schon an dieser Stelle betonen, dass daraus selbstverständlich noch nicht eine Erblichkeit des Diabetes in dem Sinne folgt, dass der Keim der Krankheit etwa schon von Geburt an in dem betreffenden Familienglied liegt. Vielmehr werden wir nach unseren heutigen Anschauungen nur eine leichtere Empfänglichkeit gewisser Fa-

---

1) Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 27.

milien für die Entstehung der Krankheit annehmen dürfen. Wir werden uns also darüber klar sein müssen, dass die Erblichkeit nicht als ein wirklich ätiologisches, sondern nur als ein begünstigendes Moment für die Entstehung der Krankheit zu betrachten ist.

Wie sich die Anschauungen über die Bedeutung der sogenannten Erblichkeit einer Krankheit geändert haben, das geht am eclatantesten bei Betrachtung der Tuberculose hervor. Während vor Entdeckung der Tuberkelbacillen der Glaube an die directe Uebertragung des Krankheitskeimes von einem der Eltern auf das Kind bei Jedermann als etwas absolut Sicheres und gar nicht zu Bezweifelndes feststand, und während bisher wohl die Mehrzahl nicht nur der Laien-, sondern auch der ärztlichen Welt die Erblichkeit einer erhöhten Disposition zur Aufnahme des Tuberkelbacillus annimmt, hat Löffler[1]) neuerdings die Gründe mitgetheilt, welche ihn zu der Schlussfolgerung führen, dass sich „für das Vorhandensein einer angeborenen resp. ererbten Disposition für Tuberculose bisher keine sicheren Anhaltspunkte haben gewinnen lassen."

### b) Rassen.

Aehnlich wie mit der Erblichkeit steht es mit der Frage der Rasse. Es ist sicher, dass die Mitglieder gewisser Rassen besonders häufig zuckerkrank werden. Dies gilt in erster Linie für die semitische Rasse. Die Verhältnisszahl der jüdischen Diabetiker wird von den verschiedenen Autoren entsprechend dem Charakter des betreffenden Krankenmaterials verschieden hoch angegeben (v. Noorden zählte unter 333 Diabetikern sogar 154 Juden, also die enorme Zahl von 46,5 pCt.). An der Thatsache einer grösseren Disposition bei den Juden kann aber nicht gezweifelt werden.

### c) Ernährung.

Die Ernährung hat man vielfach in ursächliche Beziehung zum Diabetes zu bringen gesucht. Besonders soll die Entstehung

---

1) Bericht über den Congress zur Bekämpfung der Tuberkulose etc. Berlin 1899. S. 202.

der Krankheit nach der Auffassung Vieler durch übermässigen Genuss von Kohlehydraten häufig veranlasst werden. So beschuldigt Cantani den reichlichen Zuckergenuss der Malteser und Italiener für das häufige Vorkommen der Krankheit in den dortigen Gegenden. Mit Recht wenden sich R. Schmitz[1]), v. Noorden[2]), Naunyn[3]) u. A. gegen eine derartige Beziehung, indem sie betonen, dass keineswegs in denjenigen Gegenden, in denen die Nahrung vorwiegend aus Kohlehydraten besteht, der Diabetes häufiger vorkommt als in Gegenden, wo dies nicht der Fall ist. Wir sind deshalb nicht berechtigt, der sehr häufigen Angabe der Patienten, dass sie vor der Erkrankung viele Süssigkeiten genossen haben, eine ätiologische Beziehung beizumessen.

Von sonstigen schädigenden Einflüssen in der Ernährung ist noch der überreiche Biergenuss in Zusammenhang mit der Entstehung des Diabetes gebracht worden. Einen derartigen „Bierdiabetes" hält Strümpell[4]) für wahrscheinlich, weil er die Krankheit sehr häufig bei Personen auftreten sah, die lange Zeit hindurch starke Biertrinker gewesen waren. In anderen Gegenden als in Bayern sind derartige Beobachtungen naturgemäss seltener gemacht worden. So erwähnt Rumpf[5]) aus den Krankengeschichten von Külz, dass unter den 692 Diabetikern nur 9 mal reichlicher Biergenuss in der Anamnese angegeben wurde.

Strümpell glaubt dem Genuss des Bieres aber auch deshalb eine ätiologische Bedeutung zumessen zu müssen, weil bei starken Biertrinkern verhältnissmässig häufig alimentäre Glykosurie nachweisbar sei, wie nach ihm auch Strauss[6]), Krehl[7]) u. A. bestätigten. Ich habe bereits an anderer Stelle bemerkt, dass die von mir als Folge der Aufnahme von Gährungsproducten erwiesene Melliturie (s. u.) die Möglichkeit des Bierdiabetes

1) Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 27.
2) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898. S. 39.
3) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898. S. 125.
4) Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 1017.
5) Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes. Herausgegeben von Rumpf etc. 1899. S. 248.
6) Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 18.
7) Ebenda. 1897. No. 40.

plausibel machen könnte. Immerhin handelt es sich hierbei nur um eine Hypothese, die höchstens für eine beschränkte Zahl von Fällen in Frage kommen könnte.

d) Aufenthaltsort.

Wie schon angedeutet wurde, ist der Diabetes in gewissen Gegenden auffallend stärker verbreitet als in anderen. So soll in Malta und Süd-Italien nach Cantani der Diabetes unter der Bevölkerung noch ärger hausen, als bei uns die Tuberculose. Ebenso verhält es sich nach R. Schmitz mit der Riviera di ponente. Auch in Ostindien und Schweden wird die Krankheit auffallend häufig beobachtet. In anderen Gegenden (z. B. Ostpreussen, Moselgegend etc.) dagegen gehört sie zu den Seltenheiten. Worin die Ursache dieser auffallenden Erscheinung liegt, entzieht sich vorläufig unserer Beurtheilung.

## 2. Pankreaskrankheiten.

Ueber das Vorkommen von Pankreaskrankheiten als Ursache eines Diabetes mellitus ist bereits oben (S. 17) ausführlich abgehandelt worden. Es geht daraus hervor, dass in der That gewisse Fälle von Diabetes des Menschen auf eine organische Erkrankung des Pankreas (vollständige Atrophie, Nekrose, Carcinom, fibröse Sklerose) zurückgeführt werden können. Es ergiebt sich aber ferner, dass die Zahl dieser Fälle im Vergleich zu der grossen Gesammtzahl von Zuckerkranken als äusserst geringfügig bezeichnet werden muss und dass zweifellos die grosse Masse der Fälle von Diabetes mit einer Erkrankung des Pankreas nichts zu thun hat.

## 3. Krankheiten des Nervensystems.

Im ersten Abschnitt dieser Schrift (S. 24) ist die Bedeutung des Einflusses hervorgehoben worden, der vom Nervensystem aus auf den Zuckerverbrauch ausgeübt wird, und ich habe bei der Gelegenheit bereits betont, dass Störungen dieser regulatorischen Wirkung des Nervensystems sich deutlich bemerkbar machen können. Dies gilt ausser anderem für den Einfluss psychischer Alterationen auf die ausgeschiedene Zuckermenge bei schon bestehendem Diabetes mellitus.

Etwas anderes aber ist die Frage, ob wir in einer Erkrankung des Nervensystems die primäre Ursache der Zuckerkrankheit zu erblicken haben. Dies wird für gewisse Fälle allgemein angenommen, und man hat sogar eine besondere Form des Diabetes als neurogene abtrennen zu können geglaubt. Organische Erkrankungen des Gehirns, des Rückenmarks und der peripheren Nerven, Geisteskrankheiten (und zwar nicht nur solche des betreffenden Patienten selbst, sondern auch solche von blutsverwandten Familiengliedern), Kopfverletzungen mit anschliessender Commotio cerebri, Traumen verschiedenster Art, die sogenannte traumatische Neurose, die grosse Zahl sonstiger Neurosen, sowie psychische Alterationen werden für die Entstehung des Diabetes verantwortlich gemacht, so dass z. B. Frerichs[1]) fast die Hälfte der von ihm daraufhin geprüften Fälle mit einer Erkrankung des Nervensystems in Zusammenhang bringt.

Neuere Autoren, wie R. Schmitz, v. Noorden, Naunyn äussern sich in der Beziehung viel zurückhaltender. Ich selbst will die Möglichkeit nicht in Abrede stellen, dass ein Diabetes in directer Abhängigkeit von einer Erkrankung des Nervensystems entstehen kann, wenn es auch auffallend ist, dass die betreffenden Erkrankungen meist ohne Diabetes verlaufen. Ich muss aber gestehen, dass ich (vielleicht abgesehen von einem Fall von Tumor cerebri, den ich in Berlin als Assistent am Augustahospital in Berlin im Jahre 1883 beobachtete und an den sich eine mehrmonatliche Glykosurie anschloss, die gegen das Lebensende hin wieder verschwand) unter mehr wie 300 Fällen von Diabetes keinen einzigen beobachtet habe, der mit Sicherheit auf eine Erkrankung des Nervensystems bezogen werden konnte. Häufig wird dem Arzt ja eine derartige Affection vom Patienten, selbst ohne besondere Frage, als Ursache der Zuckerkrankheit angegeben. Wenn man aber genau nachforscht, so kann man meistens constatiren, dass bereits vor der Affection des Nervenapparates diabetische Symptome bestanden haben. Dies bezieht sich besonders auf psychische Alterationen. So theilte mir ein Patient mit, die Zuckerkrankheit habe bei

1) Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. S. 186.

ihm begonnen im Anschluss an einen Sprung ins Wasser, den er in grösster Aufregung gethan habe, um einen Menschen, der dort hineingefallen war, zu retten. Die Anamnese ergab aber, dass er bereits 2 Jahre vorher das Auftreten vermehrten Durstes und vermehrter Diurese constatirt habe. Aehnliche Beobachtungen sind auch sonst häufig gemacht worden.

Sehr instructiv ist in der Beziehung eine Mittheilung von R. Schmitz (l. c.) über 2 Diabetiker, bei denen trotz ungewöhnlich heftiger Gemüthsbewegungen der verschwunden gewesene Zucker im Urin nicht wieder erschien. Mit Recht wirft er die Frage auf, wie in Anbetracht dieser Thatsachen derartige Gemüthsbewegungen im Stande sein sollen, dort plötzlich Diabetes hervorzurufen, wo bis dato gar nicht einmal Diabetes bestanden hatte.

Ziehe ich das Facit aus dem Mitgetheilten, so soll die Möglichkeit, dass Diabetes als Folge einer Erkrankung des Nervensystems entstehen kann, nicht geleugnet werden, für das Gros der Fälle von Diabetes ist aber eine derartige Erkrankung ebenso wenig als ursächliches Moment zu betrachten wie eine organische Pankreaskrankheit.

### 4. Anderweitige Krankheiten.

Es ist eine Thatsache, dass gewisse Krankheiten verhältnissmässig häufig dem Diabetes vorhergehen. Hier sind zu erwähnen Fettsucht, Gicht, manche Infectionskrankheiten spec. Influenza, Syphilis, Magendarmcatarrh, Arteriosklerose, Leberkrankheiten etc. Wir sind daher wohl berechtigt zu der Annahme, dass in den erwähnten Krankheiten ein begünstigendes Moment für die Entstehung des Diabetes liegt. Alle Annahmen aber, die darüber hinausgehen und eine directe ursächliche Beziehung dieser Affectionen zum Diabetes statuiren wollen, gehören in das Reich der Hypothese.

### 5. Specifische Erkrankung des Blutes.

In dem ersten Theil dieser Schrift (S. 32) ist bereits über die Entdeckung Bremer's berichtet worden, welche das eigenartige Verhalten des diabetischen Blutes gegenüber ver-

schiedenen Farbstoffen betrifft. Dieser interessante Befund ist auffallender Weise bis vor Kurzem nur wenig berücksichtigt worden, und auch in neuerer Zeit hat man mehr Werth gelegt auf seine diagnostische Bedeutung, deren wir gar nicht bedürfen, als darauf, dass hierdurch eine ausgesprochene Veränderung des Blutes bei Diabetes erwiesen worden ist.

Diese Veränderung des Blutes ist, wie bereits Bremer gezeigt und J. Loewy[1]) besonders anschaulich gemacht hat, vor Allem auf die rothen Blutkörperchen zu beziehen und kann nur erklärt werden durch Anomalien des Zellleibes. Freilich wissen wir nicht, ob das abnorme Verhalten der Erythrocyten eine Folge des Diabetes ist oder ob vielleicht hier die Ursache der Zuckerkrankheit gelegen ist.

Diese Frage muss vorläufig noch in suspenso bleiben. Ich gestehe, dass mir die letztere Eventualität plausibler vorkommt. Schon aus dem Grunde, weil wir hier das einzige, mit Sicherheit für fast alle Fälle von Diabetes (mit Ausnahme einiger leichter Fälle) constatirte pathologisch-anatomische Substrat einer Erkrankung haben. Wenn dies zutrifft, so könnte man sich vorstellen, dass die Erythrocyten der Ort sind, wo die von mir nachgewiesene toxische Substanz producirt wird. Gegen diese Annahme resp. die Specificität der Bremer'schen Reaction kann freilich der Befund von Lépine und Lyonnet und von Eichner und Völkel (S. 33) angeführt werden, wonach auch das Blut bei einigen anderen Krankheiten sich ähnlich wie das diabetische verhalten kann. Es ist aber noch keineswegs gesagt, dass nicht verschiedene Alterationen des Zellleibes das gleiche Verhalten gegenüber Farbstofflösungen bewirken können. Jedenfalls ist hier ein Punkt, wo die Forschung einzusetzen hat.

1) Fortschr. der Med. 1898. S. 171.

## II. Infection.

### A. Gründe, welche für die Möglichkeit einer Infection sprechen.

Bisher ist (abgesehen vom Coma diabeticorum) nur der unter 1 zu besprechende Diabète conjugal bei der Discussion über einen parasitären Charakter der Zuckerkrankheit in Frage gekommen. Die folgenden Ausführungen werden zeigen, dass es noch einige andere Punkte giebt, welche in dieser Beziehung berücksichtigt zu werden verdienen.

#### 1. Diabetes bei Eheleuten und Hausgenossen.

Die einzige Thatsache, welche für die Möglichkeit einer contagiösen Entstehungsweise des Diabetes ins Feld geführt worden ist, bildet die häufig gemachte Beobachtung, dass die Krankheit bei Leuten aufgetreten ist, die vorher intim und längere Zeit mit einem Diabetiker (meist Ehegatten) verkehrt hatten (diabète conjugal der Franzosen) oder auch nur mit ihm unter einem Dache lebten [Teissier[1]), Naunyn[2]), E. Külz].

Derartige Beobachtungen[3]) sind bereits im Anfange dieses Jahrhunderts (1805) von Reil[4]) gemacht worden, seit den siebziger Jahren von Seegen[5]), Betz[6]), Bouchardat[7]) Ebstein[8]), Hertzka[9]), Debove[10]), Rendu, Labbé, Dreyfous, Gaucher, Letulle, Gauraud[11]), R. Schmitz[12]), Teissier l. c., Un-

---

1) Citirt nach La Semaine médicale. 1891. XIV. No. 10.

2) Naunyn, Der Diabetes mellitus. 1898. S. 126.

3) Eine erschöpfende Literaturübersicht über diesen Gegenstand findet sich in der unten citirten Arbeit von Oppler und C. Külz.

4) Citirt nach Oppler und C. Külz.

5) J. Seegen, Der Diabetes mellitus. Leipzig 1870.

6) Med. Correspondenzbl. des Württemb. ärztl. Vereins. 1873. No. 4.

7) De la Glykosurie ou Diabète sucré. Paris 1875. S. 174.

8) Dtsch. Arch. für klin. Med. 1881. Bd. 28. S. 222.

9) Citirt nach Oppler und C. Külz.

10) Gazette hebdomodaire. No. 31. Le progrès méd. 1889. 2. p. 138.

11) Ibidem.

12) Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 20.

schuld[1]), Oppler und C. Külz[2]), Senator[3]), v. Noorden[4]), Naunyn l. c., E. Külz[5]) u. A.

Ich habe das erwähnte Zusammentreffen bei einer nicht geringen Zahl von Zuckerkranken constatirt, und es ist sicher, dass jeder, der häufiger Diabetiker zu beobachten Gelegenheit hat, die gleichen Erfahrungen machen kann. Die Bedeutung derartiger Vorkommnisse für die Pathogenese des Diabetes wird in der Literatur verschieden beurtheilt, von den meisten Autoren freilich gering veranschlagt. Am offensten ist R. Schmitz für die Deutung dieser Fälle als Ausdruck einer Uebertragbarkeit des Diabetes eingetreten. Seine Beobachtungen beziehen sich auf ein besonders grosses Krankenmaterial. Unter 2320 Fällen von Diabetes konnte er 26mal constatiren, dass Personen, die bis dahin völlig gesund gewesen, deren Blutsverwandte nie diabetisch erkrankt waren, zuckerkrank wurden, nachdem sie längere Zeit mit einem Diabetiker verkehrt hatten.

Gegen die ätiologische Bedeutung dieser Fälle haben sich besonders energisch Oppler und C. Külz (l. c.) ausgesprochen. Sie kommen nach einer eingehenden Analyse der bisherigen Beobachtungen zu dem Schluss, dass man berechtigt sei, dieselben einem Zufalle zuzuschreiben. Auch Senator[6]), der sich bereits 20 Jahre vorher in seinem Lehrbuche[7]) in ähnlichem Sinne geäussert hatte, schliesst sich diesen Schlussfolgerungen an.

Wenn übrigens Oppler und C. Külz (l. c.) der Meinung Ausdruck geben, dass die Erkrankung von Ehegatten oder der Umgebung eines Diabetikers an derselben Krankheit immer bemerkt und wohl immer dem Arzte mitgetheilt wird, so kann ich dem keineswegs beistimmen. Ich bin vielmehr überzeugt davon, dass ein derartiges Verhalten häufig genug verschwiegen

---

1) Berl. klin. Wochenschr. 1894. S. 649.

2) Ebenda. 1896. S. 583.

3) Ebenda. 1896. No. 30.

4) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. II. Aufl. 1898. S. 44.

5) E. Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus. Herausgegeben von Rumpf, Aldehoff und Sandmeyer. Jena 1899. S. 245.

6) Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 30.

7) Senator, Der Diabetes mellitus in v. Ziemssen's Handb. Bd. XIII. 2. Heft. S. 122.

wird, schon allein aus dem Grunde, weil die Patienten es oft selbst nicht wissen.

Ich möchte ferner einen Punkt hervorheben, der bisher nicht berücksichtigt worden ist und sich auf die Berechnung der Häufigkeit des Diabète conjugal bezieht. Oppler und C. Külz haben aus einer Zusammenstellung aller bisher publicirten Fälle den Procentsatz des diabète conjugal zu 1,08 pCt. festgestellt und diese Zahl mit Recht als niedrig bezeichnet. Um aber zu constatiren, wie oft der Ehegatte eines Diabetikers selbst diabetisch wird, darf der Beobachter nicht alle von ihm behandelten Diabetiker (verheirathete und unverheirathete) zusammen den diabetisch gewordenen Ehegatten von Diabetikern gegenüberstellen, sondern die letzteren dürfen nur mit der Gesammtzahl der verheiratheten Patienten in Rechnung gebracht werden. Nur wenn man in dieser Weise vorgeht, wird man die Häufigkeit des diabète conjugal feststellen können. Es ist selbstverständlich, dass diese sich dann ganz ungemein viel höher stellt, als es nach der Berechnung von Oppler und C. Külz u. A. den Anschein hat.

Trotzdem bin ich weit entfernt, aus diesem Umstande den Beweis für die Contagiosität des Diabetes zu entnehmen. Ich glaube aber, dass man ihn nicht gering achten darf. Eine Ansteckung von Mensch zu Mensch ist ja keineswegs erforderlich bei Annahme eines parasitären Charakters der Krankheit. Es reicht aus, wenn man mit Senator (l. c.) den diabète conjugal daraus erklärt, dass gleiche ursächliche Verhältnisse auf beide Ehegatten eingewirkt haben, wie das neuerdings auch Rumpf[1]) gethan hat. Die Möglichkeit aber, dass diese gleichen ursächlichen Verhältnisse in der Aufnahme des gleichen pathogenen Agens bestanden haben könnten, ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Ich möchte schliesslich noch auf die oben (S. 75) besprochene Erblichkeit des Diabetes resp. das so sehr häufige Vorkommen der Krankheit bei Blutsverwandten hinweisen. Man hat diese Thatsache bisher immer so erklärt, dass der Keim der Krankheit oder die leichtere Disposition zur diabetischen

1) l. c. S. 245.

Erkrankung in derartigen Familien vererbt wird. A priori ist das sicher möglich und trifft auch in vielen Fällen zu. Denn die betreffenden Familienangehörigen erkranken häufig genug, trotzdem sie lange Jahre hindurch oder ihr ganzes Leben getrennt von einander gelebt haben. Das ist aber keineswegs immer der Fall. Häufig genug betrifft die Krankheit die Verwandten, nachdem sie zusammen gewohnt oder in derselben Wohnung gelebt haben, in der früher die diabetischen Eltern oder andere Blutsverwandte wohnten. Es ist also keineswegs undenkbar, dass in manchen derartigen Fällen es sich weniger um eine Erblichkeit, als vielmehr um die Aufnahme des gleichen pathogenen Agens gehandelt hat.

## 2. Der Diabetes acutus.

Für die Annahme einer parasitären Aetiologie kann auch der bisher in dieser Beziehung nicht angeführte Diabetes acutus geltend gemacht werden.

In der Regel hat die Zuckerkrankheit ja einen ausgesprochen chronischen Charakter. Es giebt aber bekanntlich auch Fälle, in denen die Krankheit ohne irgendwelche nachweisbare Ursache ganz plötzlich beginnt und dann in kürzester Zeit (in wenigen Wochen) zum Tode führt. Immer sind es jugendliche Individuen, meist Kinder, bei denen die Krankheit diesen foudroyanten Verlauf nimmt. Besonders bemerkenswerth ist der Fall von Wallach[1]), der einen 21jährigen Chemiker betrifft, der vor Beginn des Diabetes seit lange seinen Urin wöchentlich untersucht und ihn stets (zuletzt 5 Wochen vor seinem Tode) zuckerfrei gefunden hatte. Der Fall kam zur Section und es konnte keine Anomalie, auch nicht am Pankreas, nachgewiesen werden.

Ich erwähne übrigens, dass schon von Lancereaux und neuerdings von Fleiner[2]) Fälle beschrieben worden sind, die auch sehr acut verliefen und bei denen die Ursache des Diabetes in einer Degeneration des Pankreas lag. Die Krankheit

1) Virchow's Archiv. 1866. Bd. 36. S. 297.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1894. S. 5.

erstreckte sich in dem Fall von Fleiner, der einen 40jährigen Mann betraf, auf ca. 5 Monate. Analoge Fälle von Diabetes acutus als Folge einer Pankreaserkrankung sind mir aus der neueren Literatur nicht bekannt.

Jedenfalls scheint mir bei derartigen Fällen, wenn anatomische Läsionen, spec. des Pankreas, gänzlich vermisst werden, der plötzliche Beginn und der foudroyante Verlauf der Krankheit den Gedanken an eine Infection nahe zu legen.

### 3. Analogie mit Cystinurie.

Die Cystinurie kann insofern mit dem Diabetes gewissermaassen in Parallele gestellt werden, als bei beiden Krankheiten ein intermediäres Product des Stoffwechsels, welches normaler Weise im Organismus weiter zersetzt wird, zur Ausscheidung im Urin gelangt. Für die Cystinurie ist es aber bekanntlich durch die Untersuchungen von Baumann[1]) und seinen Schülern, sowie von Brieger und Stadthagen[2]) wahrscheinlich gemacht, dass es sich dabei um eine Darmmykose handelt. Wir würden also hier ein Analogon haben für die Entstehung einer Stoffwechselanomalie durch mykotische Vorgänge.

Es ist allerdings zu betonen, dass der mykotische Charakter der Cystinurie durch den blossen Nachweis der Diamine in Harn und Fäces noch keineswegs sichergestellt ist, und dass die Bedenken, welche Fr. Müller[3]) gegen eine derartige Annahme vorbringt, sehr zu berücksichtigen sind.

---

1) Baumann und Goldmann, Zeitschr. für physiol. Chemie. 1881. Bd. XII. S. 254 und Udransky u. Baumann, Ebenda. 1889. Bd. XIII. S. 562.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 16.

3) v. Leyden, Handbuch der Ernährungstherapie. Leipzig 1897. I. Bd. S. 202.

## 4. Die durch Producte der Hefegährung veranlasste Melliturie.

### a) Motivirung meiner Versuche.

Die im Folgenden mitzutheilenden Versuche hatten den Zweck, festzustellen, ob es möglich ist, durch Uebertragung der Stoffwechselproducte von Mikroorganismen auf das Thier Zuckerausscheidung hervorzurufen[1]). Ich habe hierüber bereits an anderer Stelle (Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1898 und Verhandl. der Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, 1899, Juni) kurz berichtet. Bei der Fortführung meiner Versuche gelangte ich zu Resultaten, die in einigen Punkten von den früher gemachten Mittheilungen abweichen, wenn auch das principielle Ergebniss dadurch nicht erschüttert wird. Die folgenden Darlegungen stellen den nunmehrigen gesicherten Standpunkt meiner Versuchsergebnisse dar.

Bei meinen Versuchen leitete mich folgende Ueberlegung: Bekanntlich werden beim Wachsthum von Mikroorganismen Substanzen gebildet, die bei gehöriger Concentration die weitere Fortentwickelung derselben behindern können. Das bekannteste Beispiel hierfür ist das Entstehen der Carbolsäure beim Wachsthum der Fäulnissbakterien.

Für die Hefezellen gilt dies auch, und man hat hier als entwickelungshemmendes Stoffwechselproduct, soviel ich weiss, vorwiegend den Alkohol verantwortlich gemacht. Ich habe Versuche angestellt, aus denen hervorgeht, dass dem Alkohol diese Wirkung jedenfalls nicht allein zukommt, ebenso wenig der Bernsteinsäure. Dies geht daraus hervor, dass sich eine entwickelungshemmende Wirkung der vergohrenen Flüssigkeit noch

---

1) Der Vollständigkeit wegen erwähne ich, dass Versuche mit Einverleibung von Bacterien oder deren Stoffwechselproducten zum Studium ihrer Wirkung auf den Blutzuckergehalt und das Verhalten des Glykogens bereits von Kaufmann und Chanoin (Arch. de Physiol. 1893 und Sem. méd. 1894). May (citirt nach Richter, Fortschr. der Med. 1898. S. 323). Hergenhahn, Arbeiten aus dem Frankfurter Krankenhause. 1896, Colla (citirt nach Maly, Jahresber. 1896), Noel Paton (citirt nach Richter l. c.) angestellt worden sind, ohne zu ausgesprochenen Resultaten geführt zu haben. Ueber die positiven Ergebnisse von Hammerschlag und R. Kaufmann s. u. S. 106.

nachweisen lässt, nachdem man den Alkohol durch Kochen entfernt und die saure Reaction mittelst $CaCO_3$ neutralisirt hat. Das betreffende Stoffwechselproduct ist aber offenbar nur in geringer Menge vorhanden. Denn um seine Wirkung zu demonstriren, reicht es nicht aus, die vergohrene gekochte und neutralisirte Flüssigkeit ohne Weiteres wieder mit Traubenzucker und Hefe zu versetzen und die Intensität der nun erfolgenden Gährung mit der einer gleich concentrirten und mit ebenso viel Hefe versetzten wässerigen Traubenzuckerlösung zu vergleichen. Bei derartigem Verfahren habe ich in der vorher vergohrenen Flüssigkeit nicht nur keine geringere Gährungsfähigkeit, sondern im Gegentheil eine deutlich bessere Wirksamkeit der Hefezellen constatiren können. Der folgende Versuch, dessen Resultat bei mehreren Wiederholungen analog ausfiel, diene zur Illustrirung des Gesagten:

1. Versuch.

100 g gereinigter Traubenzucker werden in 1000 ccm Wasser gelöst und mit 300 g Hefe 2 Tage lang bei 23° vergohren. Das zuckerfreie Filtrat von der Hefe wird zu den folgenden Versuchen verwandt.

Es werden 5 Gläschen mit je 100 ccm Flüssigkeit, je 10 g Hefe und je 4 g Traubenzucker vermischt. A enthält Wasser, B die unveränderte vergohrene Flüssigkeit, C die vergohrene Flüssigkeit gekocht, D dieselbe Flüssigkeit gekocht und mit $CaCO_3$ neutralisirt, E dieselbe Flüssigkeit ungekocht und mit $CaCO_3$ neutralisirt. Diese 5 Gläschen werden nun bei einer Temperatur von 23° gehalten.

Nach 4 Stunden sind noch enthalten in:

| | | | |
|---|---|---|---|
| A | = 2 | pCt. | Traubenzucker. |
| B | = 1,2 | ,, | ,, |
| C | = 0,35 | ,, | ,, |
| D | = 0,33 | ,, | ,, |
| E | = 0,4 | ,, | ,, |

Durch diesen Versuch wird also bewiesen, dass zu den Producten der Gährung solche Substanzen gehören, welche die Gährung begünstigen. Dass aber auch gährungshemmende Substanzen bei der Gährung entstehen, zeigt sich, wenn man die vergohrene Flüssigkeit durch Abdampfen stark concentrirt, wie der folgende Versuch darthut.

2. Versuch.

100 g gereinigter Traubenzucker werden mit 300 g Hefe und destill. Wasser auf 1000 ccm Flüssigkeit gebracht und 2 Tage lang bei 23° vergohren. Das Filtrat ist hiernach zuckerfrei und wird auf dem Wasserbad im Vacuum auf 50 ccm eingedampft.

100 ccm dieses Extractes brauchen 32,9 ccm Normallauge zur Neutralisation: entsprechen also einem Gehalt von 3,84 g Bernsteinsäure.

Es werden nunmehr 5 Gläschen mit je 10 ccm der folgenden Mischungen versehen:

A enthält 6 g Traubenzucker, 10 g Hefe und destill. Wasser.
B ,, 6 g ,, 10 g ,, ,, durch $CaCO_3$ neutralisirte Gährungsflüssigkeit.
C ,, 6 g ,, 10 g ,, ,, nicht neutralisirte Gährungsflüssigkeit.
D ,, 6 g ,, 10 g ,, ,, 0,384 g Bernsteinsäure neutralisirt durch $CaCO_3$.
E ,, 6 g ,, 10 g ,, ,, 0,34 g Bernsteinsäure.

Diese Mischungen werden im Brütofen bei einer Temperatur von 22° gehalten.

Nach $3^1/_2$ Stunden sind noch vorhanden:

A = 1,21 pCt. Traubenzucker.
B = 1,54 ,, ,,
C = 1,33 ,, ,,
D und E werden nicht untersucht.

Die Gläser werden nun bei Zimmertemperatur (ca. 10°) gehalten. Am andern Morgen (nach 20 Stunden) sind A, D und E völlig zuckerfrei. C giebt noch deutliche Bräunung mit Nylander. B giebt Schwarzfärbung mit Nylander und zeigt bei Titrirung nach Fehling noch 0,22 pCt. Traubenzucker. Auch am folgenden Morgen giebt B noch Schwarzfärbung mit Nylander.

Am dritten Morgen zeigt B zwar schwächere Reduction, indem Nylander zunächst nur gelb färbt, bei 2 Minuten langem Kochen tritt aber Braunfärbung mit schwarzem Niederschlag auf. Mit Phenylhydrazin werden noch sehr schöne grosse Krystalle von Glykosazon nachgewiesen.

Das Ergebniss dieses Versuches zeigt, dass bei der Hefegährung Produkte entstehen, welche die Wirkung der Hefezellen beeinträchtigen. In anderen, nach demselben Schema angestellten Versuchen war diese Wirkung sogar noch eclatanter. Es stimmt das mit der bekannten Thatsache überein, dass die Bildung der

Nebenprodukte der Gährung von verschiedenen äusseren Versuchsbedingungen abhängig ist.[1]).

Zu den gährungshemmenden Produkten gehört jedenfalls das Glycerin, wovon man sich leicht überzeugen kann, wenn man die Gährungsfähigkeit einer Lösung von Traubenzucker in Wasser mit der in einer 5—20proc. wässrigen Glycerinlösung vergleicht. Es müssen aber noch andere gährungshemmende Substanzen in der vergohrenen Flüssigkeit vorhanden sein, da die Wirksamkeit der Hefe in einer entsprechenden Glycerinlösung ungleich stärker als in dem aus der vergohrenen Flüssigkeit bereiteten Extract ist. In einem Versuch war sogar nach 2 Tagen in dem nicht neutralisirten Extract der Gährungsflüssigkeit noch gar keine Abnahme des Zuckergehaltes eingetreten, während die Glycerinlösung schon nach einem Tage völlig vergohren war.

Was die Natur des fraglichen Productes betrifft, so kann es jedenfalls nicht fermentartigen Character haben, da es durch Kochen nicht zerstört wird. Weiteres über seine Eigenschaften wurde bisher nicht festgestellt.

### b) Mittheilung meiner Versuche.

Ich suchte nunmehr zu prüfen, ob dieses Product etwa auch bei Einverleibung in den thierischen Organismus einen hemmenden Einfluss auf die den Zuckerverbrauch daselbst beherrschende Function ausüben werde.

Zu dem Zwecke erhielten die Versuchsthiere (ausschliesslich Hunde) die vergohrene Flüssigkeit entweder per os vermittelst der Schlundsonde oder auf dem Wege der subcutanen Injection.

Als Gährungsmaterial wurde fast immer eine 10proc. (zuweilen nur 5proc.) wässerige Lösung von chemisch reinem Traubenzucker mit ca. 200 g reiner Hefe auf 1 Liter Flüssigkeit angewandt. Dieses Gemenge wurde stets mindestens zwei Tage, häufig länger, bei einer Temperatur von ca. 23° (zuweilen bei Brüttemperatur) gehalten, so dass der Traubenzucker immer völlig verschwunden war.

---

1) Vgl. Gotschlich in Flügge's Microorganismen. III. Aufl. 1896. I. Th. S. 226.

Bei der Darreichung per os wurde die so erhaltene vergohrene Flüssigkeit nur aufgekocht zur Vertreibung des Alkohols und nach der Abkühlung mit Natronlauge neutralisirt, um die reizende Wirkung der Säure auf die Magenschleimhaut aufzuheben. Wenn die vergohrene Flüssigkeit subcutan injicirt werden sollte, so wurde sie zuvor im luftverdünnten Raum auf ein kleines Volumen eingedampft und hierauf ebenfalls mit Natronlauge neutralisirt. Die subcutan injicirte Flüssigkeitsmenge betrug stets 50 ccm.

*α*) Einverleibung der Gährungsflüssigkeit ohne Zucker.

Ich theile zunächst die Versuche mit, bei denen die vergohrene Flüssigkeit allein per os oder subcutan den Hunden einverleibt wurde.

**I. Versuchsreihe.**

Schwarzer Teckel (Körpergewicht 5,5 Kilo) erhält vom 31. Mai 1898 bis 7. Juni 1898 einen Tag um den anderen (im Ganzen 5mal) je 200 ccm (also 36,36 ccm pro Kilo Thier) der vergohrenen und neutralisirten Flüssigkeit per os.

Die Zuckerproben fallen stets negativ aus.

**II. Versuchsreihe.**

Brauner Hund (Körpergewicht 5,3 Kilo) erhält vom 26. Mai 1898 bis 7. Juni 1898 täglich oder einen Tag um den anderen (im Ganzen 7mal) je 200–300 ccm (also 37,7—56,6 ccm pro Kilo Thier) der vergohrenen und neutralisirten Flüssigkeit per os.

Zuckerproben stets negativ.

**III. Versuchsreihe.**

Metzgerhund (Körpergewicht 25 Kilo) erhält am 1. März 1898 subcutan den neutralisirten Destillationsrückstand von 500 ccm (also 20 ccm pro Kilo Thier) der vergohrenen Flüssigkeit.

Der danach entleerte Urin ist zuckerfrei.

**IV. Versuchsreihe.**

Spitz (Körpergewicht 8 Kilo) erhält am 30. März 1898 subcutan 77 ccm (also 9,6 ccm pro Kilo Thier) der vergohrenen neutralisirten Flüssigkeit.

Der danach entleerte Urin ist zuckerfrei.

**V. Versuchsreihe.**

Foxterrier (Körpergewicht 9 Kilo) erhält am 31. März 1898 subcutan den neutralisirten Destillationsrückstand von 515 ccm (also 57,2 ccm pro Kilo Thier) der vergohrenen Flüssigkeit.

Der danach entleerte Urin ist zuckerfrei.

### VI. Versuchsreihe.

Grauer Hund (Körpergewicht 2,3 Kilo) erhält am 5. Mai 1898 und 27. Mai 1898 per os 150 ccm (also 65,2 ccm pro Kilo Thier), am 26. Mai 1898 100 ccm (also 43,5 ccm pro Kilo Thier) der vergohrenen Flüssigkeit.

Der danach entleerte Urin ist zuckerfrei.

### VII. Versuchsreihe.

Weisser Hund (Körpergewicht 7,35 Kilo) erhält am 10. Januar 1900 subcutan den mit NaOH neutralisirten Destillationsrückstand von 1200 ccm der 4 Tage lang vergohrenen Flüssigkeit. Das entspricht 163,3 ccm pro Kilo Thier.

11. Jan. 1900. Es sind entleert 85 ccm Urin, der stark zuckerhaltig ist. Phenylhydrazin- und Gährungsprobe positiv. Das ganze Gährungsröhrchen ist mit $CO_2$ erfüllt.

Die Titrirung nach Fehling ergiebt 0,45 pCt. Zucker.
Die Bestimmung durch Polarisation ergiebt 0,5 „ „

1. Febr. Der Hund erhält subcutan 5 g Glycerin in Wasser. Der danach entleerte Urin ist zuckerfrei.

### VIII. Versuchsreihe.

Schwarzer Teckel: 4,8 Kilo Körpergewicht. Erhält am 18. Jan. 1900 subcutan den mit NaOH neutralisirten Destillationsrückstand von 720 ccm, am 19 Jan. von 1280 ccm der Gährungsflüssigkeit (2 Tage lang gegohren). Das entspricht 150 resp. 266 ccm der Flüssigkeit pro Kilo Thier. Beidemal ist der nach der Injection entleerte Urin zuckerfrei.

21. Jan. Erhält subcutan den mit NaOH neutralisirten Destillationsrückstand von 720 ccm einer 4 Tage lang gegohrenen Flüssigkeit, also 150 ccm pro Kilo Thier.

22. Jan. 40 ccm Urin stark zuckerhaltig. Das ganze Gährungsröhrchen mit $CO_2$ gefüllt. Phenylhydrazinprobe negativ.

23. Jan. Urin zuckerfrei. Erhält Nachmittags subcutan dieselbe Flüssigkeit wie am 20. Jan.

24. Jan. 120 ccm. Urin zuckerhaltig.

Das ganze Gährungsröhrchen mit $CO_2$ gefüllt. Phenylhydrazinprobe positiv.

Die Bestimmung nach Fehling ergiebt 0,35 pCt. Zucker.
„ „ durch Polarisation „ 0,5 „ „

25. Jan. 250 ccm. Urin zuckerhaltig.

Gährungsprobe ergiebt nur kleine Gasblase. Phenylhydrazinprobe negat.
Die Bestimmung nach Fehling ergiebt 0,35 pCt. Zucker.
„ „ durch Polarisation „ 0 „ „

26. Jan. Urin zuckerfrei.

Erhält subcutan 2,32 g Bernsteinsäure (soviel war in 720 ccm der vergohrenen Flüssigkeit enthalten) neutralisirt mit NaOH.

27. Jan. Urin zuckerfrei.

1. Febr. Der Hund erhält subcutan 5 g Glycerin in Wasser.

2. Febr. Urin zuckerfrei.

β) Einverleibung der Gährungsflüssigkeit mit Traubenzucker.

| Datum. | Der Hund erhält | | | Reactionen des danach entleerten Urins. | | | | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Traubenzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. | Quantitative Bestimmung. | |
| | **IX. Versuchsreihe.** Schwarzer Pudel: Körpergewicht 14 Kilo. | | | | | | | |
| | per os | per os | | — | | | | |
| 3. 3. 99 | 20 | 0 | | — | | | | |
| 4. 3. 99 | 20 | 250 | 18 | — | | | | |
| 5. 3. 99 | 30 | 0 | | — | | | | |
| 9. 3. 99 | 20 | 0 | | — | | | | |
| 0. 3. 99 | 20 | 250 | 18 | — | | | | |
| 1. 3. 99 | 20 | 1165 | 83,2 | — | | | | |
| 2. 3. 99 | 20 | 150 | 10,7 | — | | | | |
| | **X. Versuchsreihe.** Grauer Spitz: Körpergewicht 4,5 Kilo. | | | | | | | |
| | per os | | | | | | | |
| 3. 3. 99 | 6 | 0 | 0 | — | | | | |
| 5. 3. 99 | 10 | 0 | 0 | ? | | | | |
| 6. 3. 99 | 9 | 0 | 0 | — | | | | |
| 8. 3. 99 | 8 | 0 | 0 | — | | | | |
| 0. 3. 99 | 8 | 100 | 22,2 | — | | | | |
| | | per os | | | | | | |
| 0. 3. 99 | 8 | 150 | 33.2 | — | | | | |
| | | per os | | | | | | |
| 9. 3. 99 | 8 | 50 | 11,1 | + | | | | |
| | | subcut. | | | | | | |
| 0. 3. 99 | 0 | 0 | 0 | + | | | | |
| 2. 3. 99 | 8 | 40 | 9,0 | — | | | | |
| | | subcut. | | | | | | |
| 3. 3. 99 | 8 | 50 | 11,1 | + | | | | |
| | | subcut. | | | | | | |
| | **XI. Versuchsreihe.** Graubrauner Hund: Körpergewicht 14,5 Kilo. | | | | | | | |
| | subcut. | subcut. | | | | | | |
| 2. 11. 99 | 15 | 0 | | — | | | | |
| 4. 11. 99 | 10 | 0 | | — | | | Pol. = − 0,5 pCt. Z. | |
| 1. 11. 99 | 5 | 1170 | 80,7 | + | + Das ganze Röhrchen mit $CO_2$ angefüllt. | + | Fehl. = 0,96 pCt. Z. Pol. = + 0,35 pCt. Z. Urinmenge 100 ccm | Der Hund macht nach der Inject. einen apath. Eindruck, frisst nicht, säuft viel. 12. 11. Exitus. In d. Blase find. s. einige Ccm. zuckerhaltigen Urins. |

| Datum. | Der Hund erhält: Traubenzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reactionen des danach entleerten Urins: Reduct.-probe. | Gährungs-probe. | Phenyl-hydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **XII. Versuchsreihe.** Weisser Hund: Körpergewicht 8,15 Kilo. | | | | | | | | |
| 14. 10. 99 | 8,2 | 0 | | — | | | | |
| 31. 10. 99 | 8 | 250 | 30,7 | — | — | | | |
| 2. 11. 99 | 8 | 0 | | — | | | | |
| **XIII. Versuchsreihe.** Gelber Hund: Körpergewicht 6,55 Kilo. | | | | | | | | |
| | subcut. | subcut. | | | | | | |
| 15. 11. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| 27. 11. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| 30. 11. 99 | 0 | 300 | 45,8 | — | | | Pol. = — 0,5 pCt. Z. | |
| 1. 12. 99 | 5 | 250 | 38,2 | ? | | | | |
| 2. 12. 99 | 5 | 750 | 114,5 | + | + | + | Fehl. = 0,57 pCt. Z. Pol. = + 0,2 pCt. Z. | |

### γ) Einverleibung der Gährungsflüssigkeit mit Milchzucker.

Zu diesen Versuchen wurde ich veranlasst durch einen Versuchsfehler, den ich anfangs beging, indem ich die Hunde die vergohrene Flüssigkeit zugleich mit etwas Milch saufen liess. Der Michzuckergehalt der Milch äusserte hierbei, trotz der geringen Milchmenge, einen wesentlichen Einfluss auf die Melliturie. Ich suchte daher, zumal im Hinblick auf die Bedeutung der Milch als Nährmittel, die Wirkung der Gährungsflüssigkeit bei gleichzeitiger Einverleibung mit Milchzucker systematisch zu untersuchen.

Die Hunde erhielten zunächst lediglich von dem durch mehrmaliges Umkrystallisiren und Auswaschen mit Alkohol und Aether gereinigten Zucker genau abgewogene, in Wasser aufgelöste Mengen durch die Schlundsonde. Der danach entleerte Urin wurde auf Zucker untersucht, und es wurde auf diese

Weise festgestellt, wieviel Zucker die Hunde aufnehmen konnten, ohne dass eine Spur Zucker im Urin erschien. Nunmehr erhielten sie zugleich mit dem Zucker (dessen Menge meist geringer als der in der erwähnten Weise festgestellte Grenzwerth war) eine bestimmte Quantität der vergohrenen Flüssigkeit per os oder subcutan. Selbstverständlich wurde der Milchzucker nur per os einverleibt. Denn wir wissen, dass dieser Zucker bei subcutaner Injection quantitativ durch den Harn wieder ausgeschieden, also von den Körperzellen nicht verarbeitet wird[1]).

| Datum. | Der Hund erhält | | | Reactionen des danach entleerten Urins. | | | | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Traubenzucker in g. | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenyl-hydrazin. | Quantitative Bestimmung. | |
| | **XIV. Versuchsreihe.** Grauer Pintscher: Körpergewicht 2,5 Kilo. | | | | | | | |
| | per os | per os | | | | | | |
| 1. 99 | 5 | 0 | | | | | | |
| 1. 99 | 0 | 0 | | | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 0 | | | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 0 | | — | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 50 | 20 | + | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 75 | 30 | + | | | | |
| 1. 99 | 0 | 0 | | — | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 0 | | — | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 0 | | — | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 0 | | — | | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 100 | 40 | + | — | | | |
| 1. 99 | 2,5 | 100 | 40 | + | — | | | |
| 3. 99 | 2,5 | 0 | | — | | | | |
| 3. 99 | 2,5 | 0 | | — | | | | |
| 3. 99 | 2,5 | 120 | 48 | + | | | | |
| 4. 99 | 4 | 0 | | — | | | | Hund wiegt jetzt 4 Kilo. |
| 4. 99 | 3 | 0 | | — | | | | |
| 4. 99 | 3 | 80 | 20 | + | | | | |
| 4. 99 | 3,5 | 0 | | — | | | | |
| 4. 99 | 3 | 0 | | | | | | |
| 4. 99 | 0 | 80 | 20 | — | | | | |
| 4. 99 | 3 | 80 | 20 | + | | | Titr. nach Fehl. ergiebt 1,54 pCt. Z. | |
| 5. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |

1) s. Fr. Voit, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 58.

| Datum. | Der Hund erhält | | | Reactionen des danach entleerten Urins. | | | | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Milchzucker in g. | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | |
| **XV. Versuchsreihe.** Schwarzer Pintscher: Körpergewicht 4,5 Kilo. | | | | | | | | |
| | per os | | | | | | | |
| 11. 3. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| 13. 3. 99 | 5 | 100 per os | 24,4 | + | + | | | |
| 14. 3. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| 15. 3. 99 | 5 | 75 subcut. | 16,6 | + | — | | Fehl. = 0,47 pCt. Z. Pol. = 0,5 pCt. Z. | Urinmenge 175 ccm. |
| 16. 3. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| **XVI. Versuchsreihe.** Schwarzer Pudel: Körpergewicht 14 Kilo. | | | | | | | | |
| | per os | | | | | | | |
| 3. 1. 99 | 20 | 0 | | — | | | | |
| 4. 1. 99 | 40 | 0 | | ? | | | | |
| 8. 1. 99 | 20 | 0 | | — | | | | |
| 10. 1. 99 | 10 | 0 | | — | | | | |
| 11. 1. 99 | 10 | 0 | | — | | | | |
| 12. 1. 99 | 10 | 150 per os | 10,7 | + | | | Fehl. ergiebt 1,3 pCt. Z. | |
| 13 1. 99 | 10 | 175 per os | 12,5 | + | | | Fehl. ergiebt 1,6 pCt. Z. | Die 24stündige Menge des zuckerhaltigen Urins beträgt 400 ccm. |
| 14. 1. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| 15. 1. 99 | 10 | 0 | | — | | | | |
| 16. 1. 99 | 10 | 0 | | 0 | | | | |
| 17. 1. 99 | 10 | 0 | | 0 | | | | |
| 18. 1. 99 | 10 | 0 | | 0 | | | | |
| 19. 1. 99 | 10 | 250 per os | 18 | + | + | | Pol. = 0,3 pCt. Z. Gährung = 0,43 pCt. Z. | Das Gährungsröhrchen ist am anderen Morgen zu $^1/_4$ mit $CO_2$ gefüllt. Das Filtrat reducirt nicht mehr. Das spec. Gew. des Urins betrug vor der Gährung 1012,5, nach der Gährung 1010.5. |
| 12. 3. 99 | 10 | 0 | | — | | | | |
| 13. 3. 99 | 10 | 200 per os | 14,3 | + | + | | Fehl. = 0,52 pCt. Z. | Urinmenge 100 ccm. Das Gährungsröhrchen ist am anderen Morgen zu ca. $^1/_{10}$ mit $CO_2$ gefüllt. Der vergohrene Urin ist zuckerfrei. |

| Datum. | Der Hund erhält: Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reactionen des danach entleerten Urins: Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| . 3. 99 | per os 0 | 0 | | + | | | Pol. = 0,4 pCt. Z. | |
| . 3. 99 | 12 | 0 | | — | | | | |
| 3. 99 | 12 | 350 per os | 25 | ? | | | | |
| . 3. 99 | 12 | 250 per os | 18 | + | + | | Pol. = 0,4 pCt. Z. | Die Gährungsflüssigkeit war ungekocht. Die Urinmenge betrug 320 ccm. Das Gährungsröhrchen ca. $^1/_{12}$ mit $CO_2$ gefüllt. |
| . 3. 99 | 12 | 0 | | — | | | | |
| . 3. 99 | 12 | 100 subcut. | 7,1 | + | — | | Fehl. = 3,62 pCt. Z. Pol. = 3,2 pCt. Z. | Urinmenge 150 ccm. Mit Hefe keine $CO_2$ Entwicklung. Am anderen Morgen unveränderte Reduction. |
| . 3. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| . 3. 99 | 10 | 0 | | — | | | | |
| . 3. 99 | 10 | 0 | | — | | | | |
| . 3. 99 | 9,5 | 60 subcut. | 4,3 | + | | | | |
| . 4. 99 | 12 | 0 | | — | | | | Hund wiegt jetzt 12 Kilo. |
| . 4. 99 | 11 | 0 | | — | | | | |
| . 4. 99 | 11 | 240 per os | 20 | + | | | Pol. = 0,4 pCt. Z. | Urinmenge 160 ccm. Die Gährungsflüssigkeit enthielt vor der Gährung 5 pCt. Traubenzucker. |
| . 4. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| . 4. 99 | 11 | 0 | | — | | | | |
| . 4. 99 | 0 | 240 per os | 20 | — | | | | |
| 5. 99 | 11 | 240 per os | 20 | + | | | | |

## XVII. Versuchsreihe.

Grauer Spitz: Körpergewicht 4,5 Kilo.

| Datum. | Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| . 3. 99 | per os 5 | 0 | | — | | | | |
| . 3. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| . 3. 99 | 5 | 100 per os | 22,2 | + | ? | | | |
| . 3. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| . 3. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |

| Datum. | Der Hund erhält: Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reactionen des danach entleerten Urins: Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. 3. 99 | per os 5 | 50 subcut. | 11,1 | + | — | | Fehl. = 0,4 pCt. Z. Pol. = 0,3 pCt. Z. | Urinmenge 65 ccm. |
| 8. 3. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| 4. 3. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| 5. 3. 99 | 5 | 50 subcut. | 11,1 | — | | | | |
| 6. 3. 99 | 5 | 160 per os | 35,1 | + | | | | |

**XVIII. Versuchsreihe.**

Weisser Spitz: Körpergewicht 8 Kilo.

| Datum. | Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13. 3. 99 | per os 10 | 0 | | — | | | | |
| 14. 3. 99 | 8 | 0 | | — | | | | |
| 15. 3. 99 | 7 | 200 per os | 25 | — | | | | Die Gährungsflüssigkeit war eingedampft. |
| 16. 3. 99 | 8 | 300 per os | | — | | | | |
| 17. 3. 99 | 8 | 200 per os | 25 | + | | | | Die Gährungsflüssigkeit war nicht gekocht. |
| 18. 3. 99 | 8 | 0 | | — | | | | |
| 19. 3. 99 | 8 | 70 ungekocht subcut. | 8,75 | [1]) | | | | [1]) grosser Theil der eingegossenen Flüssigkeit wird erbrochen, wodurch der Urin verunreinigt wird. |
| 20. 3. 99 | 0 | 0 | | + | + | | Fehl. = 0,7 pCt. Z. Pol. = − 0,45 pCt. Z. | 1/8 des Gährnngsröhrchens ist bei der Gährungsprobe mit $CO_2$ erfüllt. |
| 21. 3. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| 22. 3. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| 23. 3. 99 | 0 | 0 | | — | | | | |
| 24. 3. 99 | 8 | 0 | | — | | | | |
| 25. 3. 99 | 8 | 60 subcut. | 7,5 | — | | | | Die Gährungsflüssigkeit war gekocht. |
| 26. 3. 99 | 8 | 200 per os | 25 | + | | | | Die Gährungsflüssigkeit war nicht gekocht. |

| Datum. | Der Hund erhält | | | Reactionen des danach entleerten Urins. | | | | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | |

## XIX. Versuchsreihe.

Spitz: Körpergewicht 7,35 Kilo.

| Datum. | Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | per os | per os | | | | | | |
| . 4. 99 | 7 | 0 | | — | | | | |
| . 4. 99 | 6 | 0 | | — | | | | |
| . 4. 99 | 6 | 140 | 19,3 | + | | | | |
| . 4. 99 | 6,5 | 0 | | ? | | | | |
| . 4. 99 | 5 | 0 | | — | | | | |
| . 4. 99 | 5 | 140 | 19,3 | + | | | | |
| . 4. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |

## XX. Versuchsreihe.

Grauer Mops: Körpergewicht 4,8 Kilo.

| Datum. | Milchzucker in g | Gährungsflüssigk. in ccm | pro kg Thier. | Reduct.-probe. | Gährungsprobe. | Phenylhydrazin. | Quantitative Bestimmung. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | per os | per os | | | | | | |
| . 5. 99 | 3 | 0 | | — | | | | |
| . 5. 99 | 3 | 0 | | — | | | | |
| . 5. 99 | 3 | 0 | | — | | | | |
| . 5. 99 | 3 | 0 | | — | | | | |
| . 6. 99 | 3 | 120 | 25 | + | | | | |
| . 6. 99 | 0 | 0 | | + | | | | |
| . 6. 99 | 3 | 150 | 31,2 | + | | | Fehl. = 0,4 pCt. Z. | |

### c) Darlegung der Versuchsergebnisse.

Wenn wir zunächst die Versuche betrachten, bei denen die vergohrene Flüssigkeit zuckerfrei einverleibt wurde, so zeigt sich, dass durch die Darreichung per os eine Glykosurie beim Hunde überhaupt nicht bewirkt werden konnte. Dagegen war dies wohl möglich durch subcutane Injection der vergohrenen Flüssigkeit. Um dies zu erreichen, musste aber ein Extract injicirt werden, der einer sehr grossen Menge der vergohrenen Flüssigkeit entsprach. 57,2 ccm pro Kilo Thier reichten dazu nicht aus (V. Versuchsreihe). Ja, von einer Flüssigkeit, die nur 2 Tage gegohren hatte, bewirkten nicht einmal 150 resp. 266 ccm pro Kilo Thier eine Zuckerausscheidung (VIII. Ver-

suchsreihe). Dagegen wurde ein positives Resultat erzielt bei Injection von 163,3 ccm (VII. Versuchsreihe) und von 150 ccm (VIII. Versuchsreihe 21. 1. und 23. 1.) einer Flüssigkeit, die 4 Tage gegohren hatte.

Da Külz[1]) nach der (intravenösen?) Injection von bernsteinsaurem Natron Glykosurie beobachtet hatte, so stellte ich (VIII. Versuchsreihe 26. 1.) einen Controlversuch mit einer Lösung von bernsteinsaurem Natron an, deren Gehalt gleich dem der injicirten Gährungsflüssigkeit war. Der danach entleerte Urin war zuckerfrei, so dass die glykosurieerzeugende Wirkung der vergohrenen Flüssigkeit nicht auf die in ihr enthaltene Bernsteinsäure bezogen werden kann. Ebenso verhält es sich mit dem Glycerin (VII. u. VIII. Vers. 1. 2.). Der Umstand, dass selbst bei der Injection von 57,2 ccm der vergohrenen Flüssigkeit pro Kilo Thier noch keine Glykosurie eintrat, ist von Wichtigkeit für die Beurtheilung der oben mitgetheilten Versuche mit vergohrenem diabetischem Harn, dessen injicirte Menge stets erheblich niedriger war.

Die Versuche mit gleichzeitiger Einverleibung von Gährungsflüssigkeit und Traubenzucker zeigen, dass auch bei dieser Combination durch die Darreichung, selbst einer Flüssigkeitsmenge von 83,2 ccm pro Kilo Thier, per os eine Glykosurie oder selbst nur ein stärker reducirender Urin nicht erzielt werden konnte. Dagegen war dies auch hier der Fall, wenn die Flüssigkeit subcutan injicirt wurde. Aber ähnlich wie bei der zuckerfreien Flüssigkeit war dazu ein Extract erforderlich, der aus einer sehr beträchtlichen Menge der Flüssigkeit bereitet war. Erst 80,7 ccm (XI. Versuchsreihe) resp. 114,5 ccm (XIII. Versuchsreihe) der vergohrenen Flüssigkeit pro Kilo Thier reichten dazu aus, um bei den Hunden die Ausscheidung von Dextrose zu bewirken.

Wesentlich anders gestalteten sich die Versuche bei gleichzeitiger Einverleibung der Gährungsflüssigkeit und Milchzucker. Hier war nicht nur eine sehr viel geringere Menge der Gährungsflüssigkeit zur Erzeugung einer Melliturie erforderlich, sondern diese trat schon ein bei der Darreichung

1) Cit. nach P. F. Richter, Ztschr. f. klin. Med. 1898. Bd. 35. S. 478.

per os. Schon durch die Einverleibung von 10,7 ccm per os (XVI. Versuchsreihe 12. 1.) und bei subcutaner Injection von 4,3 ccm (XVI. Versuchsreihe 26. 3.) pro Kilo Thier wurde die Ausscheidung eines stark reducirenden Harns bewirkt. Bei Darreichung von 14,3 ccm per os (XVI. Versuchsreihe 13. 3.) und bei subcutaner Injection von 8,75 ccm (XVIII. Versuchsreihe 19. 3.) pro Kilo Thier erwies sich der danach entleerte Urin als deutlich gährungsfähig.

Das verschiedene Verhalten des Traubenzuckers und des Milchzuckers bei Einverleibung in den thierischen Organismus ist bekannt. Zahlreiche Autoren (Külz, Worm-Müller, Moritz, v. Noorden, Miura, Fr. Voit, Fr. Müller, Strauss u. A.) haben diesen Gegenstand eingehend studirt. Die Resultate derselben weichen allerdings erheblich von einander ab und stehen z. Th., wie die Zusammenstellung von Strauss[1]) deutlich zeigt, in directem Gegensatz zu einander. Nach den einen soll der Milchzucker, nach den anderen der Traubenzucker leichter die Veranlassung zum Auftreten von alimentärer Melliturie geben. Nach meinen Erfahrungen beim Hunde muss ich mich entschieden denen (Moritz, v. Noorden, Hofmeister, Fr. Müller, Fr. Voit) anschliessen, welche für die leichtere Assimilirbarkeit des Traubenzuckers eintreten.

Dies bezieht sich nicht nur auf die Versuche, wo der Milchzucker zugleich mit der vergohrenen Flüssigkeit einverleibt wurde, sondern geht auch einfach daraus hervor, dass die Hunde nach der Aufnahme von viel kleineren Mengen Milchzucker als Traubenzucker durch Melliturie reagiren.

Dass trotzdem eine, wenigstens theilweise, Spaltung des Milchzuckers in Traubenzucker und Galactose vor seiner Ueberführung in den Säftestrom erfolgt, kann nach den Versuchen von Fr. Voit (l. c. S. 95) wohl nicht mehr bezweifelt werden.

Was die Natur der nach der Einverleibung von Milchzucker und Gährungsflüssigkeit ausgeschiedenen reducirenden Substanzen betrifft, so handelt es sich dabei in den Fällen, wo keine Vergährung des entleerten Urins eintrat, offenbar nur um Milchzucker. In den anderen Fällen, wo die Gährungsprobe positiv

1) Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 18.

ausfiel, glaube ich ein Gemenge von Milchzucker und Traubenzucker annehmen zu müssen. Völlige Sicherheit in Betreff der Anwesenheit von Traubenzucker besteht nicht, da die entwickelten Kohlensäuremengen immer nur geringfügig waren und da, wenn die Hefe nicht ganz rein ist, bekanntlich auch Milchzucker vergähren kann. Zur Gewinnung ganz einwandsfreier Resultate würde die Anwendung von Saccharomyces apiculatus erforderlich sein.

### d) Bedeutung der Versuchsergebnisse.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass in der That durch die Einverleibung der Producte der Hefegährung bei Hunden Melliturie und zwar, wie die Versuche ohne Zucker und die mit Traubenzucker beweisen, Glykosurie erzeugt werden kann.

Dieser Effect kann nicht etwa zurückgeführt werden auf eine osmotische Wirkung, bedingt durch die Differenz des Salzgehaltes der injicirten Flüssigkeit und des Blutes. Denn die Controlversuche, bei denen anstatt der Gährungsflüssigkeit eine Lösung von bernsteinsaurem Natron injicirt wurde, deren Concentration genau dem Gehalt an diesem Salz in der vergohrenen Flüssigkeit entsprach, fielen negativ aus. Da der Alkohol durch Destillation aus der vergohrenen Flüssigkeit entfernt war und nach Injection von Glycerin Melliturie nicht entsteht, so muss die Glykosurie erzeugende Wirkung auf ein anderes nicht flüchtiges Product der Hefegährung zurückgeführt werden.

Ich erwähne übrigens noch, dass der toxische Einfluss der Gährungsflüssigkeit sich auch noch in anderer Weise bei den damit behandelten Thieren bemerklich macht, nämlich durch eine deutliche, bei längerer Einnahme hochgradige Gewichtsabnahme und Abmagerung. Dies war sowohl bei subcutaner Injection, als auch bei Darreichung per os der Fall. So sank das Körpergewicht des Teckels (VIII. Versuchsreihe) in 8 Tagen (vom 18. bis 26. Januar) von 4,8 auf 4,37 Kilo. Der Hund magerte in dieser kurzen Zeit so ab, dass die Rippen scharf hervortraten. Dabei war die Nahrungsaufnahme anscheinend nur wenig alterirt. Das Gewicht eines Windhundes wurde bei fast täglich wiederholter Aufnahme der Gährungsflüssigkeit vom 7. Januar 1898 bis 9. April 1898 von 8,25 Kilo auf 4,95 Kilo

reducirt. Bei einem anderen Hunde betrug die Gewichtsabnahme unter gleichen Verhältnissen vom 18. Februar 1898 bis 7. März 1898 2,25 Kilo (Anfangsgewicht 7 Kilo, Endgewicht 4,75 Kilo).

Wenn wir nunmehr der Frage näher treten, ob wirklich die durch Producte der Hefegährung erzeugte Melliturie so zu Stande kommt, wie ich es a priori für möglich hielt, nämlich durch einen hemmenden Einfluss auf den Zuckerverbrauch im Organismus, so wird man die Versuche mit Gährungsflüssigkeit und Milchzucker zur Entscheidung dieser Frage wohl schwerlich verwerthen können.

Was die anderen Versuche betrifft, so kann einen sicheren Aufschluss nur die Untersuchung des Blutzuckergehaltes geben. Ich habe diese Untersuchung dreimal vorgenommen und allerdings während der Glykosurie immer höhere Werthe gefunden (0,13 pCt., 0,135 pCt., 0,16 pCt. im Vergleich zu 0,10 pCt., 0,10 pCt., 0,12 pCt.). Diese Unterschiede sind aber so gering, dass sie zur definitiven Entscheidung der beregten Frage nicht genügen.

Für weitere Untersuchungen über den Einfluss der Producte der Hefegährung wird es sich empfehlen, eine Isolirung der wirksamen Substanz zu versuchen, um sie in grösserem Maasse dem Thiere einverleiben zu können. Schon heute aber verdienen die von mir eruirten Thatsachen insofern Interesse, als sie beweisen, dass Stoffwechselproducte von Mikroorganismen Glykosurie erzeugen können. Sie bieten also, wie ich glaube, ein weiteres Moment für die Möglichkeit dar, dass auch die dem menschlichen Diabetes zu Grunde liegende Störung des Zuckerverbrauches auf die Lebensthätigkeit eines parasitären Mikroorganismus zurückgeführt werden kann (s. auch S. 106).

## B. Experimentelle Prüfung der Infectiosität des Diabetes.

Ein Theil der im vorigen Abschnitt mitgetheilten Erwägungen war für mich die Veranlassung, dass ich seit dem Jahre 1887 mit bald grösseren, bald kürzeren Unterbrechungen der Frage nach dem contagiösen Character des Diabetes mellitus auf experimentellem Wege näher getreten bin. Ich habe über

diese Versuche, die ich bis 1890 im Koch'schen und Zuntz-schen Laboratorium in Berlin, später im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik angestellt habe, bisher nichts publicirt, weil sie ausnahmslos negativ verlaufen sind.

Heute bringe ich einen kurzen Ueberblick über dieselben im Anschluss an die oben gemachten Ausführungen, weil dadurch vielleicht der eine oder andere Leser zu einem erfolgreicheren Arbeitsplan geführt wird. Ausserdem sehe ich mich hierzu veranlasst, weil kürzlich G. Toepfer[1]) Versuche publicirt hat, die einem Theil der meinigen völlig entsprechen und nach seiner Angabe positiv verlaufen sind.

## 1. Bacteriologische und Uebertragungs-Versuche des Blutes und der Gewebe von Diabetikern.

Die einzige Angabe über derartige Untersuchungen findet sich aus dem Jahre 1887 bei Ebstein[2]), welcher berichtet, dass er einzelne Blutstropfen, welche unter antiseptischen Cautelen durch Stich in die Haut von zwei an schwerem Diabetes leidenden Kranken entnommen und auf Blutserum und alkalische Fleischinfuspeptonkochsalzgelatine geimpft worden waren, frei von Mikroorganismen gefunden habe.

Ich selbst habe im Jahre 1887 und 1888 in Berlin im Koch'schen Institut Blutproben und kleine Gewebspartikel aus den Muskeln von ca. 14 lebenden Diabetikern sowie Theile der Leber, Milz, Nieren und Muskeln von der Leiche eines kurze Zeit vorher verstorbenen Diabetikers bacteriologisch untersucht. Sowohl die direkte Färbung der Präparate als auch die Züchtungsversuche auf verschiedenen Nährböden ergaben ohne Ausnahme negative Resultate.

Das gleiche gilt für die Uebertragungsversuche, welche ich mit den erwähnten Materien anstellte, indem ich sie mehreren Thieren (Hunden und Kaninchen) theils unter die Haut, theils nach Eröffnung des Peritoneums in die Bauchhöhle applicirte.

---

1) Wien. klin. Wochenschr. 1899. No. 51. Nach einem am 16. Dec. 1899 gehaltenen Vortrage.

2) Ebstein, Die Zuckerharnruhr. Wiesbaden 1887. S. 179.

Diese letzteren Versuche stellte ich im Zuntz'schen Laboratorium an.

Man kann sich vorstellen, dass die negativen Resultate dieser Uebertragungsversuche vielleicht dadurch bedingt waren, dass ich die Thiere resp. deren Urin nicht lange genug controlirt habe. Es wäre denkbar, dass das Contagium erst längere Zeit nach seiner Einverleibung im thierischen Organismus eine nachweisbare Wirkung äussert. Es wäre also rathsam, die Versuche von diesem Gesichtspunkt aus zu wiederholen und die Thiere möglichst lange unter Beobachtung zu halten.

## 2. Uebertragungsversuche des Darminhaltes von Diabetikern.

Bei der Schwierigkeit, die Erkrankung irgend eines Organs (ausser vielleicht den Blutzellen) für die Entstehung des Diabetes verantwortlich zu machen, regte sich in mir schon lange der Gedanke, ob nicht vielleicht im Darminhalt das ursächliche Moment gelegen sei. Ich dachte dabei an das Vorhandensein eines parasitären Mikroorganismus, bei dessen Wachsthum die von mir früher präsumirte und jetzt erwiesene toxische Substanz gebildet und von der Darmwandung aus durch den Säftestrom den Gewebszellen zugeführt würde. Gegen eine derartige Möglichkeit könnte allerdings der Umstand sprechen, dass alle nur erdenklichen bisher nur zu therapeutischen Zwecken angewandten Darmdesinficientien eine Beeinflussung des Diabetes nicht bewirkt haben.

Uebrigens hat Töpfer[1]) bereits über Versuche berichtet, in denen er durch Injection des Dialysates von Faeces bei Thieren zwei bis drei Tage dauernde Glykosurie (0,06—0,65 pCt. Zucker) erzeugte.

Ich habe meine Versuche seit dem Jahre 1891 mit dem Faeces von zahlreichen Diabetikern (einmal auch mit dem Darminhalt einer diabetischen Leiche) in mannigfachen Variationen angestellt. Die mit wässeriger Sodalösung verrührten Faeces wurden in einer Anzahl von Versuchen mittelst der Schlundsonde in den Magen gegossen. Zuweilen erhielten die Hunde zugleich

1) Wien. klin. Rundschau. 1895.

eine grössere Dosis Opium, um einen möglichst langen Aufenthalt des eingeführten Materials im thierischen Darm zu bewirken. In einigen Fällen wurde den Hunden zugleich mit den Faeces, in anderen Fällen einen oder mehrere Tage darnach, Traubenzucker durch die Schlundsonde oder subcutan beigebracht.

Da trotz der Sodalösung, die den Fäces beigemengt wurde, eine schädigende Wirkung der Salzsäure denkbar war, so führte ich bei zwei Hunden und einem Kaninchen nach Eröffnung der Bauchhöhle und des oberen Dünndarms in letzteren den Dünndarminhalt eines kurz vorher verstorbenen Diabetikers ein.

In all' diesen Versuchen war eine Glykosurie nicht zu constatiren. Nur von einem Hunde, dem die Fäces zugleich mit Soda und Opium in den Magen gebracht waren und dessen Urin nach diesem Eingriff zuckerfrei blieb, wurde nach Verlauf von einem Monat eine Woche hindurch ein auffallend stark reducirender Urin entleert.

Da es möglich war, dass bei diesen Versuchen das Contagium wieder aus dem Darm entfernt wurde, bevor es seine krankmachende Wirkung geäussert, so verfuhr ich ausserdem noch in anderer Art. Es wurde ein grösseres Stück des Dünndarms ausgeschaltet, nach Einführung der diabetischen Fäces die Enden des Darmstücks vernäht und dasselbe hierauf wieder in die Bauchhöhle, die dann wieder zugenäht wurde, versenkt. Zwei derartige, unter den grössten Cautelen angestellte Versuche verliefen insofern völlig resultatlos, als beide Thiere schon nach ein paar Tagen eingingen.

Töpfer hat, wie oben (S. 104) erwähnt, Versuche publicirt, die in ganz analoger Weise wie die hier von mir mitgetheilten angestellt waren. Er ist dabei zu ausgesprochen positiven Resultaten gelangt. Worauf der Unterschied unserer Ergebnisse beruht, werden hoffentlich weitere Untersuchungen klarlegen. Zu gleicher Zeit berichtete Hammerschlag[1]) über Versuche, die er mit R. Kaufmann angestellt hat. Diese Autoren konnten durch intravenöse Injection und Fütterung von Bakterien, die aus dem Stuhl eines Diabetikers gewonnen waren, bei Hunden und Katzen Glykosurie erzeugen.

---

1) Wien. klin. Wochensch. 1899. No. 51.

### 3. Untersuchung des diabetischen Harns auf Ptomaine und gepaarte Schwefelsäure.

Der vorher (S. 86) von mir erwähnte Vergleich des Diabetes mit der Cystinurie war für mich die Veranlassung, den Harn mehrerer Diabetiker auf die von Baumann bei der Cystinurie constatirten Ptomaine zu untersuchen. Ich konnte deren Gegenwart in keinem Falle nachweisen.

Ich bestimmte ferner in einer grösseren Anzahl von Fällen die Menge der gepaarten Schwefelsäure, welche bekanntlich bei Fäulnissvorgängen vermehrt ist. Die gefundenen Werthe bewegten sich jedoch in normalen Grenzen.

Druck von L. Schumacher in Berlin.





